

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Kommissarischer geschäftsführender Direktor:  
Prof. Dr. med. A. Teymoortash  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Retrospektive Analyse von orbitalen und periorbitalen Hämangiomen  
und  
vaskulären Malformationen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

---

**Linda Maria Bloch**  
aus Leipzig

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 13. Juni 2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referentin: Frau Prof. Dr. S. Wiegand

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Maier



4.2.2.1 Lokalisation der lymphatischen Malformationen .....	45
4.2.2.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit lymphatischen Malformationen .....	46
4.2.2.3 Diagnostik von lymphatischen Malformationen.....	50
4.2.2.4 Therapien der Patienten mit lymphatischen Malformationen.....	50
4.2.3 Arterio-venöse Malformationen und arterio-venöse Fisteln .....	54
4.2.3.1 Lokalisation der arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln ..	54
4.2.3.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln.....	55
4.2.3.3 Diagnostik von arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln...	57
4.2.3.4 Therapien der Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio- venösen Fisteln .....	58
4.2.4 Komplexe vaskuläre Malformationen .....	61
4.2.4.1 Sturge-Weber-Syndrom .....	61
4.2.4.1.1 Lokalisation des Sturge-Weber-Syndroms.....	62
4.2.4.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Sturge- Weber-Syndrom.....	62
4.2.4.1.3 Diagnostik des Sturge-Weber-Syndroms .....	63
4.2.4.1.4 Therapien der Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom .....	63
4.2.4.2 Wyburn-Mason-Syndrom .....	64
4.2.4.2.1 Lokalisation des Wyburn-Mason-Syndroms .....	64
4.2.4.2.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Wyburn- Mason-Syndrom.....	65
4.2.4.2.3 Diagnostik des Wyburn-Mason-Syndroms .....	65
4.2.4.2.4 Therapien der Patienten mit Wyburn-Mason-Syndrom .....	66
5. Diskussion.....	67
5.1 Hämangiome .....	67
5.1.1 Lokalisation der Hämangiome .....	67
5.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Hämangiomen .....	68
5.1.3 Diagnostik von Hämangiomen.....	70
5.1.4 Therapien der Patienten mit Hämangiomen .....	70
5.1.4.1 Propranolol-Therapie .....	71
5.1.4.2 Kortikosteroid-Therapie.....	73
5.1.4.3 Konventionell-chirurgischer Eingriff.....	75
5.1.4.4 Lasertherapie.....	76
5.1.4.5 Kryotherapie .....	80
5.1.4.6 Interferon $\alpha$ -2a Therapie .....	82

5.2 Vaskuläre Malformationen.....	83
5.2.1 Venöse Malformationen.....	84
5.2.1.1 Lokalisation der venösen Malformationen .....	84
5.2.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit venösen Malformationen .....	84
5.2.1.3 Diagnostik von venösen Malformationen .....	85
5.2.1.4 Therapien der Patienten mit venösen Malformationen .....	85
5.2.1.4.1 konventionell-chirurgische Eingriffe, Laserverfahren und Kortikosteroide	85
5.2.1.4.2 Sklerosierungstherapie .....	86
5.2.2 Lymphatische Malformationen .....	87
5.2.2.1 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit lymphatischen Malformationen .....	88
5.2.2.2 Diagnostik von lymphatischen Malformationen.....	89
5.2.2.3 Therapien der Patienten mit lymphatischen Malformationen.....	89
5.2.2.3.1 konventionell-chirurgische Resektion von lymphatischen Malformationen	89
5.2.2.3.2 Sklerosierung von lymphatischen Malformationen.....	90
5.2.2.3.3 Lasertherapien von lymphatischen Malformationen .....	91
5.2.3 Arterio-venöse Malformationen und arterio-venöse Fisteln .....	92
5.2.3.1 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln.....	92
5.2.3.2 Therapien der Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio- venösen Fisteln .....	93
5.2.4 Komplexe vaskuläre Malformationen.....	95
5.2.4.1 Sturge-Weber-Syndrom .....	95
5.2.4.1.1 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Sturge- Weber-Syndrom.....	95
5.2.4.1.2 Diagnostik und Therapien der Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom.....	96
5.2.4.2 Wyburn-Mason-Syndrom .....	97
5.2.4.2.1 Diagnostik und Therapien der Patienten mit Wyburn-Mason-Syndrom.....	97
6. Zusammenfassung.....	98
7. Summary .....	100
Literaturverzeichnis.....	102
Abkürzungsverzeichnis .....	114
Abbildungsverzeichnis.....	116
Tabellenverzeichnis.....	118
Anhang.....	136

## 1. Einleitung

Vaskuläre Anomalien gehören zu den häufigsten kongenitalen und neonatalen Anomalien [48]. Zu vaskulären Anomalien werden Hämangiome und vaskuläre Malformationen wie die venöse Malformation (VM), die lymphatische Malformation (LM), die arterio-venöse Malformation/Fistel (AVM/AVF) und komplexe Malformationen (z.B. das Sturge-Weber-Syndrom (SWS) oder das Wyburn-Mason-Syndrom (WMS)) gezählt. Vaskuläre Anomalien können überall am Körper auftreten, sind aber am häufigsten in der Kopf-, Halsregion lokalisiert. Vaskuläre Anomalien der Orbita und des periorbitalen Bereichs sind selten. Abhängig von der Entität kann die Behandlung aufgrund der komplexen Anatomie der Region schwierig sein. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Patienten mit vaskulären Anomalien der Orbita und der periorbitalen Region retrospektiv zu analysieren.

Um eine optimale Therapie solcher vaskulären Anomalien zu erzielen, ist es notwendig diese zu unterscheiden. Es sind viele verschiedene Klassifikationen unter Benutzung deskriptiver oder anatomischer Begriffe erarbeitet worden [170]. Jedoch wurden die Identifikationen und Klassifikationen von vaskulären Anomalien historisch behindert, weil verschiedenste Begriffe für ein und denselben Fachausdruck verwendet wurden. So wurden in der Literatur Ausdrücke wie kapilläres Hämangiom, Naevus flammeus und Feuermal benutzt, um kapilläre Malformationen der Haut zu beschreiben [111].

Die erste anatomische Klassifikation von vaskulären Läsionen wurde von Virchow und seinem Studenten Wegner entwickelt. Diese Einteilung basiert auf der mikroskopischen Erscheinung vaskulärer Läsionen und ermöglicht somit eine Unterscheidung der vaskulären Tumore in zwei Gruppen, den Angiomen und den Lymphangiomen. Diese wurden weiterhin in „simple“ (einfach), „cavernosum“ (schwammig) und „racemosum“ (traubenförmig) untergliedert [164]. Andere Studien teilten vaskuläre Anomalien anhand ihres Wachstums in Hämangiome und Lymphangiome ein. Das biologische Verhalten und die natürliche Entwicklung von vaskulären Anomalien wurden somit nicht berücksichtigt. Daher wurden alle vaskulären Anomalien tendenziell als Hämangiome identifiziert [49].

Die noch heute anerkannte Einteilung von vaskulären Anomalien beruht auf der Klassifikation von Mulliken und Glowacki [110]. Sie publizierten eine Klassifikation in der sie vaskuläre Läsionen in zwei Hauptgruppen unterteilten: Hämangiome und vaskuläre Malformationen. Hämangiome wurden weiter in „kapillär“, „kavernös“ und „kombiniert“ untergliedert. Vaskuläre Malformationen lassen sich hinsichtlich ihrer vaskulären Komponente und Fluss-Eigenschaften unterteilen. Sie können daher in Niederflussmalformationen, wozu kapilläre, venöse oder lymphatische Gefäßsysteme gehören, in Hochflussmalformationen, welche das arterielle und arterio-venöse Malformationen umfassen, oder auch in eine Kombination aus Nieder- und Hochflussmalformationen unterschieden werden. Außerdem berücksichtigen Mulliken und

Glowacki bei den vaskulären Anomalien auch die physikalischen Befunde, das klinische Verhalten und die zellulären Reaktionen [110]. Diese Klassifikation unterscheidet sich von anderen nicht allein durch ihre einfache klinische Anwendbarkeit, sondern auch durch die Vorhersehbarkeit des klinischen Verlaufs und ermöglicht dadurch eine konsequentere Identifikation und ein einheitlicheres Management von Hämangiomen und vaskulären Malformationen [170]. 1996 wurde diese Einteilung von der „International Society for the Study of Vascular Anomalies“ (ISSVA) übernommen (Abb. 1) [39; 65]. Hierfür wurde die Klassifikation um andere Typen vaskulärer Tumore erweitert, wie beispielsweise das kaposiforme Hämangioendotheliom. Die Einteilung umfasst seither vaskuläre Tumore und vaskuläre Malformationen [49].

<b>vaskulärer Tumor</b>	<b>vaskuläre Malformation</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Säuglingshämangiom</li> <li>- kaposiformes Hämangioendotheliom</li> <li>- Tufted Angiom</li> <li>- Pyogenes Granulom (lobuläres kapilläres arterio-venös Hämangiom)</li> <li>- Hämangiopericytoma</li> </ul>	<p>einfach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kapillär (Feuermale)</li> <li>- venös</li> <li>- lymphatisch (inkl. Zystisches Hygrom)</li> <li>- arterio-venös</li> </ul> <p>Kombinierte Malformationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kapillär-lymphatisch-venös (auch CLVM genannt, beinhaltet die meisten Klippel-Trénaunay-Fälle)</li> <li>- kapillär-venös (beinhaltet viele milde Verläufe von Klippel-Trénaunay)</li> <li>- kapillär-venös mit arterio-venösen Shunts und/oder Fisteln (Parkes-Weber-Syndrom)</li> <li>- Cutis marmorata telangiectatica congenita</li> <li>- lymphatisch-venös</li> </ul>

Abbildung 1: Klassifikation der ISSVA von 1996 [65]

Hämangiome werden zu den vaskulären Neoplasien gezählt und unterscheiden sich von vaskulären Malformationen durch ihre klinische Erscheinung, histopathologische Merkmale und ihr biologisches Verhalten. Ein wesentlicher Unterschied ist der natürliche Wachstumsverlauf. Hämangiome haben die Tendenz in den ersten Tagen und Wochen nach der Geburt stärker zu proliferieren als vaskuläre Malformationen, können sich aber danach auch spontan zurückbilden. Vaskuläre Malformationen sind bereits direkt bei der Geburt vorhanden und wachsen proportional mit dem Kind. Sie werden meist erst während der Pubertät prominenter, persistieren aber unbehandelt ein Leben lang. Es kommt zu keiner spontan einsetzenden Involution wie bei Hämangiomen. Wachstumsschübe können durch hormonelle Umstellungen und Traumata bedingt sein. Hämangiome werden häufiger bei weiblichen als bei männlichen Patienten diagnostiziert, wohingegen bei vaskulären Malformationen beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind [49].

Die Klassifikation (Abb. 2) entsprechend der AWMF-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) durch die federführende Fachgesellschaft der deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH) richtet sich stark an die von der ISSVA vorgegebene Einteilung und erweitert den Teil der Hämangiome um deren Lokalisation und strukturelle Ausbreitung [135].

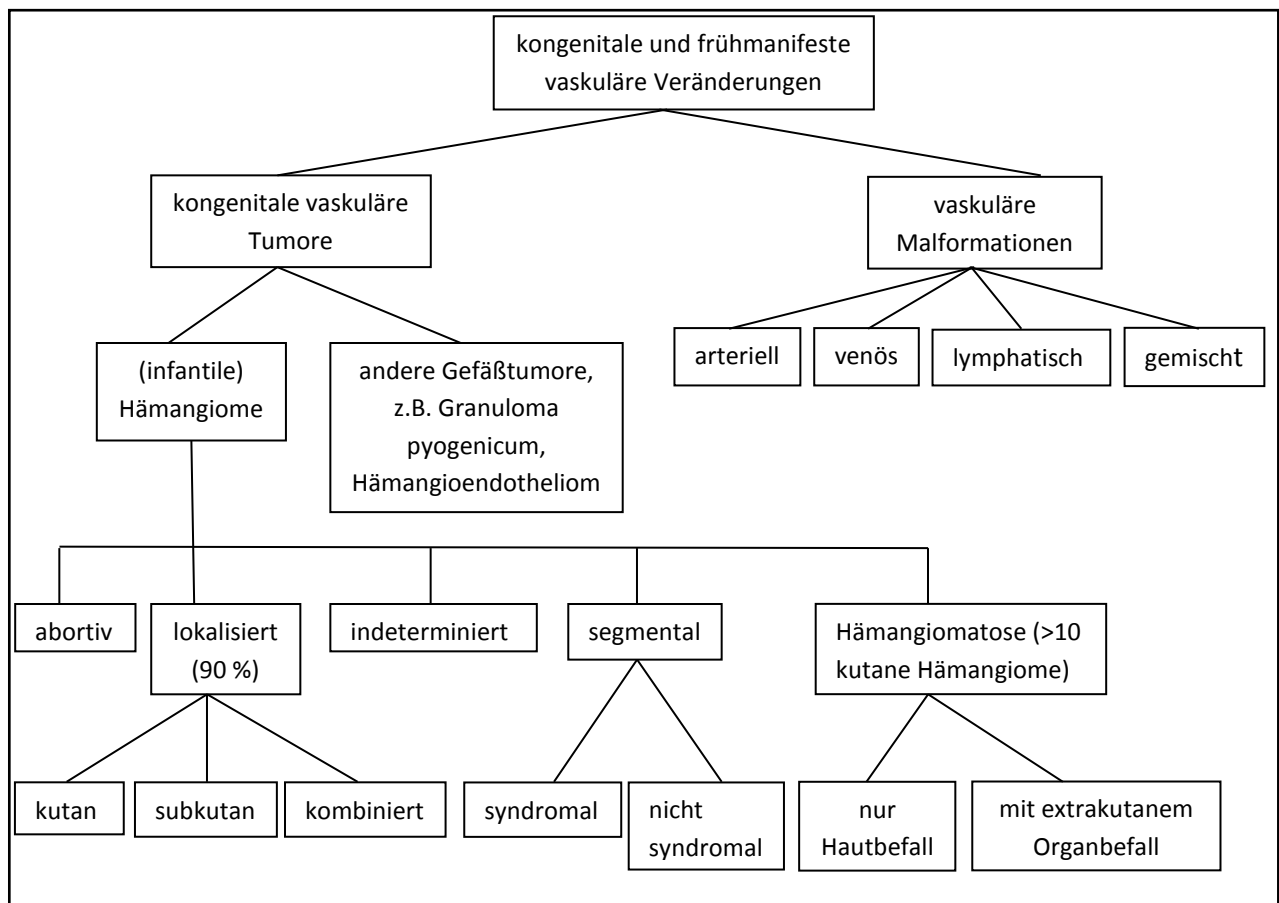


Abbildung 2: Einteilung der Malformationsarten entsprechend der AWMF-Leitlinien von 2010 durch DGKCH [135]

Eine neuere Herangehensweise, um die richtige Differenzierung zwischen einem Hämangiom bzw. einer vaskulären Malformation stellen zu können, verspricht die Untersuchung von Zellmarkern. So produzieren proliferierende Hämangiome in Endothelzellen „proliferating cell nuclear antigen“, Typ IV Kollagenase, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und E-Selectin, Urokinase und bFGF [34].

Basic fibroblast growth factor (bFGF), CD31, von-Willebrand-Faktor (vWF),  $\alpha$ -smooth muscle cell actin (SMC-Aktin), Urokinase und Plasminogenaktivator werden sowohl in der proliferativen als auch in der sich zurückbildenden Phase des Hämangioms beobachtet. Dies gilt als Ausdruck des Überganges der beiden Phasen ineinander [149]. Der Zellmarker bFGF wird dabei aus dem



Urin gewonnen. Er ist ein autokriner Wachstumsfaktor für Endothelzellen und wird besonders vom Zytosol des Endothels des Hämangioms exprimiert [27].

In der Involutionsphase ist so gut wie kein VEGF nachweisbar, jedoch werden tissue inhibitor of metalloproteinase expression 1 (TIMP-1), Angiostatin, Endostatin, platelet factor 4, erhöhte Mastzellraten, Interleukin-12, Interferon- $\alpha$ , Glukokortikoide, Thalidomide und Thrombospondin Metalloproteinase-Inhibitoren exprimiert [39].

Da vaskuläre Malformationen keine proliferating cell nuclear antigen, VEGF, bFGF, Typ IV Kollagenase und auch keine Urokinase exprimieren, kann durch diese Marker sowohl zwischen einem Hämangiom und einer vaskulären Malformation unterschieden als auch das Stadium eines Hämangioms besser bestimmt und dadurch ein bestmöglicher Therapieerfolg gewährleistet werden [151]. Dies wird in der Zukunft bei entsprechender Bezahlbarkeit sicherlich eine größere Rolle einnehmen.

## **1.1 Hämangiome**

Hämangiome stellen die Hauptgruppe vaskulärer Anomalien bei Neugeborenen und Kindern dar [169]. Unter allen Neugeborenen erscheinen Hämangiome mit einer Inzidenz von 1,1 bis 2,6 %. Damit sind sie die häufigsten benignen Tumore im Kindesalter [71]. Sie manifestieren sich laut der Klassifikation der ISSVA bei oder kurz nach der Geburt, wobei sie bei Frühgeborenen gehäuft vorkommen [68]. Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g liegt die Inzidenz bei 15 % und bei denen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bei 22 bis 30 %. Je unreifer ein Neugeborenes, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Hämangioms [29].

Bis zum heutigen Zeitpunkt besteht Uneinigkeit hinsichtlich der Ursache und Pathogenese von Hämangiomen. Es werden im Wesentlichen drei Hypothesen zur Hämangiomentstehung diskutiert. Eine Hypothese, welche durch neuere Studien gestützt wird, besagt dass plazentare Hypoxien mit Hämangiomen korrelieren. Ein wichtiger spezifischer Marker für diese Hämangiome ist das Glucosetransportprotein 1 (GLUT1). Dieser Marker wird erfahrungsgemäß in der Retina, im Endometrium, in der Plazenta und in den Endothelien vom Gehirn exprimiert [68]. Zu einer Ausschüttung von GLUT1 kommt es, wenn durch Hypoxie die Transkription und Oberflächenexpression angeregt werden [66]. Dadurch kommt es zur erhöhten Glucoseaufnahme im Hämangiom, wodurch die Neovaskularisation gespeist und der Hypoxie entgegnet wird. Dieses Erklärungsmodell findet auch Anwendung bei der Entstehung der Retinopathie bei Frühgeborenen [123]. Das gehäufte Vorkommen bei Mädchen könnte durch einen synergetischen Effekt von Östrogen und der Hypoxie auf die Proliferation von Endothelzellen zustande kommen [80].

Eine weitere Hypothese geht von einer verstärkten angiogenen und/oder vaskulogenen Aktivität aus. Durch die Reduzierung von VEGFR1 („vascular endothelial growth factor receptor 1“) in den Hämangiomendothelzellen wird der VEGFR2 und damit die Angiogenese stimuliert. Neueste Studien wollen belegen, dass Hämangiome aus stammzellähnlichen Vorläuferzellen entstehen, die in vivo die Fähigkeit zur Vaskulogenese aufweisen. Es können histologisch plumpe, proliferierende, CD31-, vWF-, Integrin- $\alpha$ -, IGF- und VEGF-positive Endothelzellen nachgewiesen werden. In der Involutionsphase zeigt sich eine erhöhte Expression der angiogenesehemmenden TIMP („tissue inhibitor of metalloproteinase“). Diese histologischen Marker weisen zumindest darauf hin, dass die Hämangiomentstehung auf einem regulatorischen Defekt der Angiogenese in der Frühschwangerschaft beruhen könnte. So kommt es zu einem Ungleichgewicht von Angiogenese-fördernden sowie Apoptose-hemmenden (IGF-2) Signalen. Bei familiären Hämangiomen lassen sich auch Hinweise auf somatische Mutationen im Bereich des Chromosoms 5q31-33 nachweisen. Dies sind Areale von Genen in denen Gefäßwachstumsfaktoren wie FGFR4 („fibroblast growth factor receptor 4“) und PDGF- $\beta$  („platelet derived growth factor  $\beta$ “) vermutet werden [68].

Die dritte Hypothese befasst sich mit der Embolisation plazentarer Endothelzellen. Es konnte gezeigt werden, dass Hämangiome hinsichtlich ihrer immunhistochemischen Marker Gemeinsamkeiten mit placentaren Endothelzellen aufweisen (GLUT1, Merosin, CCR6 (CC-Chemokinrezeptor 6; CC: C-C-Motiv), CD15 („cluster of differentiation 15“), IDO (Indolamindeoxygenase)). Eine Begründung für das deutlich erhöhte Risiko eines Neugeborenen, bei Vorliegen eines Plazentahämangioms (Chorangiom) an einer diffusen neonatalen Hämangiomatose zu erkranken, könnte die Embolisation plazentarer Endothelzellen sein [69].

Trotz dieser neuen Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese von Hämangiomen sind noch einige hämangiomspezifische Phänomene unklar. Ein Punkt ist die unregelmäßige Verteilung [68]. So manifestieren sie sich zu über 60 % im Kopf-, Halsbereich, 25 % am Rumpf und 15 % an den Extremitäten [26]. Prädispositionsstellen sind besonders an embryonalen Fusionslinien vorzufinden, was eine Beteiligung von Zellen der Neuralleiste nahe legt [62]. Damit treten Hämangiome bevorzugt im Kopf-, Halsbereich an den Augenlidern, der Nasenwurzel und -spitze, dem behaarten Kopf und in der Mund- und Ohrregion auf [172]. Ungefähr 14 % aller Hämangiome kommen intramuskulär vor und dabei fast ausschließlich im Kopf-, Halsbereich, wobei sie dann hauptsächlich im Musculus masseter und im Musculus trapezius lokalisiert sind. Es wurde auch von Fällen berichtet, wo der Musculus sternocleidomastoideus, der Musculus temporalis oder die orbitalen Muskeln betroffen waren [102].

Es wird eine erhöhte Prävalenz bei Kaukasiern sowie eine familiäre Häufung und eine Assoziation der Hämangiome mit anderen vaskulären Anomalien beobachtet. Dies und die Ursache für die Größenentwicklung sind weiterhin unklar. Hämangiome können eine so starke Ausdehnung

zeigen, dass sie aufgrund der massiven Hyperperfusion zu einer Herzinsuffizienz führen. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass große Hämangiome in der Lage sind, Dejodase zu exprimieren, sodass sich eine sekundäre Hypothyreose entwickeln kann [68].

Hinreichend bekannt ist das charakteristische Wachstumsverhalten von typischen Hämangiomen. So beginnen sie sich perinatal unproportional stark zum Säuglingswachstum zu entwickeln [34]. Sie wachsen jedoch nicht infiltrativ, bluten nur in Ausnahmefällen (Ulzerationen) und gehen meist nicht mit Gerinnungsstörungen einher (Ausnahme: diffuse intrahepatische Hämangiomatose). Zu Ulzerationen neigende Hämangiome finden sich vorwiegend in den Halsfalten, im Anogenitalbereich oder in den Axillae (sogenannte intertriginös lokalisierte Hämangiome). Durch das fehlende regelhafte Kapillarstromgebiet ist die Durchblutung von Hämangiomen keineswegs besser sondern eher schlechter [68]. Die natürliche Entwicklung von Hämangiomen ist charakterisiert durch verschiedene Stadien, die durchlaufen werden. In der ersten Phase, der Proliferationsphase, dominieren proliferierende, pralle Endothelzellen, welche ein schnelles postnatales Wachstum des Hämangioms innerhalb der ersten acht bis zwölf Monate verursachen [27]. Dabei können die ersten Zeichen für die Entstehung eines Hämangioms von gebleichten Hautflecken, von Teleangiektasien, umgeben von einem gebleichten Hof, bis zu einfachen roten Flecken der Haut variieren [67]. Superfizielle Hämangiome erreichen ihr Maximum meist zwischen dem sechsten bis achten Lebensmonat [8]. Tiefer liegende Hämangiome, wie subkutane oder viszerale Läsionen beginnen sich frühestens ab dem zweiten oder dritten Lebensmonat zu manifestieren [111].

Manche Hämangiome können auch durch eine längere Wachstumsphase –im Mittel bis zu 17 Monaten– imponieren. Hierbei handelt es sich meistens um segmentale Hämangiome mit tiefen dermalen oder subkutanen Komponenten oder Hämangiome, welche sich z.B. im Bereich der Parotis befinden [17].

Dieser Phase folgt zumeist eine Stagnationsphase, in der eine normale zelluläre Kinetik vorherrscht. Darauf folgt eine längere Phase der Regression, die sogenannte Involutionsphase, welche zwischen einem Jahr und fünf Jahren dauern kann [111].

Im Durchschnitt wachsen Hämangiome zwischen sechs und neun Monaten, verbleiben einige Monate in dieser Größe bzw. Ausdehnung und bilden sich bis zum neunten Lebensjahr bei 80 bis 90 % der Patienten selbstständig zurück [27]. Bruckner et al. stellten fest, dass sich etwa 10 % des Hämangiomvolumens pro Jahr, bei besonders großen Hämangiomen erst ab dem zweiten Lebensjahr zurückbildet, sodass bei rund 50 % der Hämangiome bereits zum fünften Lebensjahr, bei 75 % bis zum siebten Lebensjahr und bei 90 % bis zum zehnten Lebensjahr eine Regression einsetzt [19]. Ein optimales ästhetisches Ergebnis entsteht am wahrscheinlichsten, wenn sich die Involution bis zum sechsten Lebensjahr vollzogen hat [43].

Seltene Hämangiomtypen sind das NICH/RICH („non-involuting congenital haemangioma“ / „rapidly involuting congenital haemangioma“). Diese beiden Manifestationsformen unterscheiden sich vom klassischen infantilen Hämangiom durch ihr kongenitales Auftreten sowie durch die immunhistochemische Abwesenheit des hämangiomtypischen Gewebemarkers GLUT1. NICH zeigt niemals eine Regression, wohingegen RICH bereits kurz nach der Geburt Regressionszeichen aufweist. Eine Kombination aus beiden Manifestationsformen ist möglich, sodass sich ein Hämangiom bis auf einen restlichen, stagnierenden Teil vollständig zurückbildet [109]. Die Mehrzahl der Hämangiome sind aber kleinere, selbstlimitierende vaskuläre Fehlbildungen des klassischen infantilen Hämangiomtypus, die keiner Behandlung bedürfen. Eine Aussage zu der Häufigkeit ist daher nicht möglich. Wenn mehr als zehn Hämangiome bei einem Kind vorkommen, so spricht man von Hämangiomatose. Dabei muss die benigne neonatale (BNH) von der diffusen neonatalen Hämangiomatose (DNH) unterschieden werden. Die BNH besitzt keine extrakutane Manifestation, wohingegen bei der DNH neben den kutanen Erscheinungen auch an mindestens zwei weiteren Organsystemen Hämangiome vorkommen können. Obwohl sich Hämangiomatosen wie klassische Hämangiome verhalten, kann besonders die DNH zu Komplikationen wie Obstruktion, intestinale Blutungen oder Herzinsuffizienz führen [68].

Multiple Läsionen, vor allem solche, die in der Leber vorkommen oder besonders große Hautläsionen, können ein beachtliches Blutvolumen umleiten und dadurch das Risiko eines Herzinfarktes erhöhen. Die erweiterte, möglicherweise auch unnormale, endotheliale Oberfläche innerhalb des Tumors ist in manchen Fällen sogar in der Lage, Thrombozyten zu akquirieren und eine thrombozytopenische Koagulation zu verursachen, so wie beim Kasabach-Merritt Syndrom [76]. Daher ist eine vollständige körperliche Untersuchung unumgänglich.

Die Diagnose eines Hämangioms ergibt sich zumeist allein aus dem Verlauf und dem klinischen Befund. Dabei lässt sich allgemein festlegen, dass sich die Untersuchungsintervalle nach dem Alter des Kindes richten. Als Faustregel gilt: Alter des Kindes in Monaten ist gleich Untersuchungsintervall in Wochen.

Um den Verlauf besser objektivieren zu können, ist es sinnvoll, den Befund mittels Fotodokumentation und Maßband festzuhalten. Eine ausführliche Diagnostik ist meist nur bei großen, multiplen oder subkutanen Hämangiomen notwendig. Bei sehr großen Hämangiomen mit einem Durchmesser über zehn Zentimeter oder bei einer Hämangiomatose sind eine Echokardiographie, Gerinnungsstatus und TSH-Wert-Bestimmung indiziert. Wichtige Komplikationen oder Differentialdiagnosen können dadurch ermittelt werden. Der zweithäufigste Gefäßtumor im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter ist das Granuloma pyogenicum, welches ebenfalls bevorzugt im Gesicht auftritt. Es unterscheidet sich vom Hämangiom dadurch, dass es sich in 90 % der Fälle nach dem sechsten Lebensmonat manifestiert und eine ausgeprägte

Blutungsneigung besitzt. Außerdem ist eine spontane Regression nicht zu erwarten. Weitere Differentialdiagnosen sind das kaposiforme Hämangioendotheliom, Naevus flammeus sowie die venöse Malformation. Das kaposiforme Hämangioendotheliom ist ein infiltrierend wachsender Tumor, welcher mit einer Verbrauchskoagulopathie (Kasabach-Merritt-Syndrom) einhergeht. Der Naevus flammeus imponiert durch ein segmental scharf begrenztes Erythem. Auch andere vaskuläre Malformationen (venöse, lymphatische, arterielle) zeigen keine hämangiomtypische Dynamik wie Wachstum, Stillstand bis hin zur Regression [68].

Der wesentliche Unsicherheitsfaktor bei der Beurteilung des Verlaufs eines noch wachsenden Säuglingshämangioms ist nicht die Wahrscheinlichkeit seiner späteren Involution, sondern die voraussichtliche Dauer der Wachstumsphase und die Gefahr narbiger Folgen. Ziel der Erstbehandlung ist daher, die Involutionsphase sobald wie möglich einzuleiten [7]. Aber nur ungefähr 20 % der Hämangiome zeigen keine Anzeichen einer Regression und werden problematisch oder sogar lebensbedrohlich [172]. Besonders während der Proliferationsphase und bei bestimmten Lokalisationen können Komplikationen auftreten. So können größere Hämangiome deformieren oder ulzerieren und das Gewebe zerstören [28]. Morelli und Mitarbeiter gehen davon aus, dass immerhin bei 5 bis 10 % aller Hämangiome während der Wachstumsphase unvorhersehbare Ulzerationen auftreten können [108]. Aber auch kleinere Hämangiome können auf die Funktion oder auf das vitale Organ störend wirken. So kann es beispielsweise –wie in dieser vorliegenden Analyse– durch eine Verlegung der Sehachse zu einem Visusverlust kommen [28].

Jedoch bedeutet auch eine komplette Involution nicht immer, dass das Hämangiom vollständig verschwindet. Über 40 bis 50 % der betroffenen Patienten können ein Residuum aufweisen, welches sich als Teleangiektasie, Narbe, Fibrous-fatty tissue oder als atrophische Haut darstellen kann. Im Falle von Residuen nach einer Therapie sollte eine zeitnahe Operation dieser erfolgen, um Stigmatisierungen für das Kind zu vermeiden [169]. Insgesamt müssen ungefähr 10 bis 20 % aller Hämangiome bei Neugeborenen aufgrund ihrer Lokalisation, insbesondere die periokulär gelegenen, behandelt werden [31].

Es gibt verschiedene Therapieoptionen für fortgeschrittene extrakranielle Hämangiome. Mittel der ersten Wahl bei lokalen oder multiplen Hämangiomen ist die systemische Propranolol-Therapie [68]. Bei Kontraindikationen oder Behandlungen mit fehlender Wirksamkeit kann eine Kortikosteroidtherapie eingeleitet werden. Bei lokalisierten Hämangiomen, die sich zum Hautniveau eher plan verhalten, können Kryotherapie, Sklerotherapie oder auch ein Flashlamp-Pumped-Pulsed-Dye-Laser (FPDL) zur Behandlung genutzt werden.

## **1.2 Vaskuläre Malformationen**

Während Hämangiome sich via Hyperplasie vergrößern, nehmen vaskuläre Malformationen über eine Hypertrophie zu [166]. Eine progressive Größenzunahme von vaskulären Malformationen ist daher eher durch Entzündungen, Traumata oder hormonellen Veränderungen bedingt [165]. Sie zeigen deshalb nicht selten ein relativ hohes Erstmanifestationsalter [44]. Vaskuläre Malformationen kommen nicht nur sporadisch vor, sondern können auch vererbt werden [14]. Dabei können sie sowohl solitär oder als Teil eines Syndroms auftreten [170].

Symptome und Therapien richten sich entsprechend nach der vaskulären Malformation und dessen Lokalisation. Im Gegensatz zur Involutions-stimulierenden Behandlung bei Hämangiomen ist bei vaskulären Malformationen die komplette Resektion dringendst empfohlen, um ein erneutes Auftreten zu verhindern. Eine bildgebende Diagnostik (Ultraschall/ Magnetresonanztomographie (MRT)/ Computertomographie (CT)) sollte erfolgen, um die Ausdehnung der Malformation zu erfassen.

Die Therapiewahl ist von der Tiefe der vaskulären Malformationen, deren anatomische Lage und deren Ausdehnung abhängig. Als Therapieoption stehen chirurgische Resektion, Laserbehandlung, Embolisation, Sklerotherapie und systemische medikamentöse Therapien zur Verfügung.

### **1.2.1 Venöse Malformationen**

Venöse Malformationen (VM) entsprechen Niederflussmalformationen, welche aufgrund von ektatisch-venösen Gefäßanomalien entstehen [49]. Familiäre Häufungen, die sich autosomal-dominant vererben, sind bei venösen Malformationen bereits berichtet worden [37]. Es konnte keine Korrelation bezüglich der Lage oder der Rassen gefunden werden [158].

VM erscheinen häufig als weiche, komprimierbare, blaue Masse, wobei die Größe lageabhängig oder durch körperliche Aktivität zunehmen kann. Die blaue Färbung ist pathognomonisch und durch venöse Anomalien in der Dermis bedingt. Aufgrund ihrer histopathologischen Eigenschaften ist beim Palpieren der Haut weder eine Temperaturerhöhung spürbar, noch ein Nervenkitzeln auslösbar [37]. Es werden nicht selten Thrombosen und/oder Blutungen innerhalb der VM beobachtet, wobei es wahrscheinlich in den intravaskulär vorgeschädigten Gefäßen zu einer abnormen Gerinnung kommt. Meistens entwickeln sich solche Blutungen während der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter [49].

Aufgrund des langsamen Wachstums zeigt sich eine VM klinisch typischerweise als eine langsam progressive, schmerzlose, nicht pulsatile Raumforderung, welche im Fall einer Lokalisation im Bereich der Orbita mit einer Protrusio bulbi einhergehen kann [149].

VM imponieren mikroskopisch als gut umschriebene, abgegrenzte Läsionen. Sie besitzen weite vaskuläre Räume, welche durch Endothelzellen ausgekleidet sind. Die Endothelzellen haben ein unauffälliges Zytoplasma und kleine Nuclei. Ausgedehnte, mit glatten Muskelfasern durchzogene Fibrinstränge umgeben diese Gefäßausweitungen. Differentialdiagnostisch zeigen hämorrhagische lymphatische Malformationen (LM) histopathologisch hingegen einen schlecht definierten Rand. Sie besitzen irreguläre Gefäßausweitungen, welche durch kleine Endothelzellen ausgekleidet sind. Die Gefäßwände bestehen aus reichlich Kollagenfasern, irregulären glatten und gestreiften Muskelfaszikeln, Fettgewebe und kleinen Lymphfollikeln. Das Lumen ist mit einer proteinhaltigen Flüssigkeit und mit Erythrozyten gefüllt [177].

Obwohl sich das makroskopische Bild einer VM von der schwammartigen Beschaffenheit einer lymphatischen Malformation gut unterscheiden lässt, sind beide Entitäten in der bildgebenden Diagnostik zeitweise nur schwer zu unterscheiden. Daher sind diagnostische Bildgebungen häufig nicht eindeutig und lassen somit Fehldiagnosen zu. Es ist bei dem Verdacht auf eine orbitale VM deshalb auch immer an ihre wichtigste Differentialdiagnose, die lymphatische Malformation, zu denken [177].

VM können in aller Regel erfolgreich mittels konventioneller chirurgischer Therapie oder der interstitiellen Nd:YAG-Lasertherapie behandelt werden. Der Nd:YAG-Laser sollte aufgrund der ektatischen Gefäßmehrheit (Gefäßgröße von 400 µm bis mehrere mm) als Therapieoption der Wahl bei vaskulären Malformationen genutzt werden. Auch tiefere Schichten werden erreicht. Wenn man dabei eine geringe Laserlichtintensität (1 bis 2 W) über 500 bis 1000 s benutzt, dann wird das Laserlicht von der Faserspitze absorbiert und in Hitze umgewandelt, welche dadurch eine thermische Koagulation und Gewebsnekrose erreicht. Die Ausdehnung der induzierten Nekrose kann durch die unterschiedlichen Faserspitzen beeinflusst werden. Beispielsweise kann ein Nd:YAG-Laser mit einer 600 µm Faserspitze ein nekrotisches Gewebe von 16 mm Durchmesser erzeugen [105]. Nach einer lasertherapeutischen Sitzung muss besonders auf eine anschließende Schwellung geachtet werden. Diese Schwellung kann besonders im Bereich der Orbita, durch eine perioperative Kortikosteroidgabe vermieden werden.

Eine andere Therapieoption ist die sonographisch gesteuerte Sklerosierungstherapie mit verschiedenen Sklerosierungsmitteln wie z.B. Bleomycin, Polidocanol® oder Alkoholderivaten [1]. Die meisten Sklerosierungsmittel wirken, indem sie das vaskuläre Endothelium und die Intima schädigen und einen thrombotischen Verschluss verursachen. Bei Läsionen mit weichem Gewebe wird berichtet, dass sich innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen nach dem Beginn der Sklerosierung das erkrankte Hautareal hart, schwer komprimierbar und empfindlich anfühle. Diese anfänglichen Symptome sind wahrscheinlich durch die induzierte Thrombose in der Läsion und durch die beginnende Heilung erklärbar. Als häufigste Komplikationen werden superfizielle

Erytheme und Verhärtungen der Haut beschrieben. Diese Nebenwirkungen treten in der Regel nicht länger als vier bis sechs Tage auf und verschwinden meist vollständig ohne eine entsprechende Therapie. Eine Sklerosierung ist besonders bei VM geeignet, da diese einen sehr langsamen Blutfluss haben, welcher einen längeren Kontakt zwischen Sklerosierungsmittel und Endothel ermöglicht. Außerdem sind diese Läsionen komprimierbar, wodurch sich die Wände berühren können, und dadurch Sklerosierung und Obliteration gewährleistet und eine Rekanalisierung verhindert wird [74].

### **1.2.2 Lymphatische Malformationen**

Lymphatische Malformationen (LM) –auch Lymphangiome genannt– sind entwicklungsgeschichtliche Anomalien des lymphatischen Systems [49].

Zu ihrer Pathogenese gibt es unterschiedliche Theorien, letztlich ist sie noch ungeklärt.

Die Inzidenz von Kindern an einer LM zu erkranken, liegt bei ca. 6 % von allen benignen Veränderungen, wobei die Wahrscheinlichkeit in der weißen Rasse höher ist als bei anderen [169]. Große LM sind meist schon bei der Geburt sichtbar und werden oftmals durch pränatale Ultraschalldiagnostik bestätigt. Jedoch werden sie bei 80 % der Kinder erst innerhalb des ersten Lebensjahres auffällig [44].

LM sind typischerweise multizystische Raumforderungen, welche Lymphflüssigkeit oder Blut beinhalten [184]. Diese Zysten können unterschiedlich groß sein, sodass man sie in mikro- oder makrozystische LM einteilt. Makrozystische LM sind häufiger bereits direkt nach der Geburt sichtbar [50]. Mikrozystische LM werden meist erst durch Infektionen oder Blutungen bemerkt [120]. Im Orbitabereich kommen besonders mikrozystische LM vor. Generell bestehen LM aus dünnwandigen, zystisch geweiteten, vaskulären Kanälen, welche mit unauffälligen Endothelzellen ausgekleidet und mit einer proteinhaltigen Lymphflüssigkeit gefüllt sind [184]. Diese isolierten, subkutanen Massen breiten sich durch die ektatisch veränderten Gefäße immer weiter aus [117]. LM kommen in der tieferliegenden Haut und in subkutanen Strukturen vor, sind selten gut begrenzt und können mit einer geschwollenen umliegenden Haut einhergehen. Selten können sie auch eine Komponente bei kombinierten vaskulären Malformationen, wie beim Klippel-Trénaunay Syndrom sein [49].

Rund 60 % aller LM werden im Kopf-, Halsbereich gefunden, wobei am häufigsten die Zunge und der Mundboden betroffen sind [35]. Große LM befinden sich meist in der zervikalen Lymphregion, wo sie den normalen Lymphabfluss behindern können. Zervikofaziale LM können auch die Atemwege behindern und Schwierigkeiten beim Sprechen und Essen verursachen. Ein hohes Risiko für Komplikationen besteht bei kleineren Traumen, geringer Zahnhygiene und bei



Infektionen der oberen Atemwege. Kinder mit derartigen Läsion im oberen Halsbereich und in der Zunge entwickeln häufig eine Verformung und ein überschießendes Wachstum der Mandibula. Mögliche Ursachen dafür könnten –ausgehend von der LM– Druck sowie intraossär gelegene Anteile der LM sein [117]. Wenn LM die Orbita betreffen, kann es hingegen zu Schwellungen, Schmerzen, Strabismus, einem kongenitalem Katarakt, einer akuten Protrusio bulbi und/oder zu einer Diplopie kommen [57].

Zur Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Gerade bei orbitalen LM ist eine operative Entfernung als Mittel der ersten Wahl angezeigt. Eine konventionell-chirurgische Resektion einer LM der Orbita kann je nach Lokalisation über eine externe mediale, anteriore und/oder laterale Orbitotomie erfolgen. Die anteriore Orbitotomie, welche sowohl transkonjunktival als auch transkutan durchgeführt werden kann, scheint besonders für kleinere, anterior gelegene LM geeignet zu sein [182]. Andere operative Vorgehensweisen sind beispielsweise die posterior-inferiore Orbitotomie über einen transantralen Zugang über die Kieferhöhle und Siebbeinzellen, der supraorbitale, pterionale (fronto-temporale) oder der kontralaterale-pterionale Zugang [133]. Am häufigsten werden mediale und laterale Orbitotomien durchgeführt. Nach einer medialen Orbitotomie besteht ein gewisses Risiko, dass sich die verbleibenden LM-Bestandteile in den Sinus ausbreiten und dort zu einer Verlegung der Nasennebenhöhlen führen. Ziel der Operation sollte die vollständige Resektion sein [168]. Teilweise werden auch Laserverfahren eingesetzt, um andere Therapieoptionen zu ergänzen.

Eine andere Behandlungsoption für LM stellt das Sklerosierungsverfahren dar, wobei im Bereich der Orbita die postinterventionelle Schwellung stark risikobehaftet ist. Doxycyclin ist ein sehr effektives Sklerosierungsmittel für die Behandlung von makrozystischen und gemischten LM im Kopf-, Halsbereich bei Kindern. Cheng und Mitarbeiter gehen von einer Wirksamkeit von bis zu 84,2 % aus. Wesentliche Vorteile von Doxycyclin sind die gute Verfügbarkeit, minimalen Nebenwirkungen sowie die kostengünstige Anschaffung [22].

Ein weiteres effektives Behandlungsmittel bei simplen LM, Residuen oder Rezidiven ist das Sklerosant OK-432 (Picibanil®) [98]. 1987 publizierte Ogita erstmalig seine Ergebnisse mit OK-432 bei Kindern. OK-432 ist eine lipophile Inkubationsmischung aus Gruppe A Streptococcus pyogenes und wird als Sklerosant für die Therapie von LM sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen verwendet [115]. Eine Leukozytose wird wahrscheinlich durch die Erhöhung der endothelialen Permeabilität induziert und durch OK-432 aktiviert. Dies stimuliert die Lymphdrainage und führt zu einer Involution der LM, da die Endothelschicht durch Infektionen und/oder chemische Reizmittel angreifbar ist. Es konnte nach Sklerosierungstherapie veränderte Zytokinlevel in den Zysten nachgewiesen werden. Der Aktionsweg von OK-432 in der LM ist

scheinbar sowohl zellulär als auch durch Zytokine vermittelt. Es wird vermutet, dass die Zytokinparameter die Permeabilität der vaskulären Endothelschicht innerhalb der LM erhöhen, was zu einer vermehrten Einwanderung von Lymphozyten, Neutrophilen und Makrophagen führt. Diese induzieren hingegen eine lokalisierte Entzündung, welche wiederum die Permeabilität der Endothelzellen erhöht. Durch die Stimulation der Lymphdrainage kann dies zu einer Involution führen [130]. Luzzatto et al. beobachteten bei der Anwendung von OK-432 insgesamt keine größeren Komplikationen oder späteren Rezidive. Es waren außerdem keine anschließenden Operationen notwendig. In seiner Studie berichtete er, dass 44 % der Patienten ein sehr gutes und 15,6 % immerhin ein gutes Ergebnis zeigten. Von den separat eingeteilten makrozystischen LM erreichten sogar 92 % der Patienten eine komplette und stabile Regression [98, 116].

Ein anderes Sklerosierungsmittel, um LM zu behandeln, ist die alkoholische Lösung eines Zeins (Maiseiweißes), auch bekannt als Ethibloc® [30]. In einer Studie von Luzzatto et al. werden nach Therapie mit Ethibloc® bei 60 % Rezidivfreiheit beschrieben. Jedoch kann Ethibloc® auch noch Wochen bis Monate nach der Injektionsbehandlung in die Haut eindringen und dadurch das kosmetische Ergebnis negativ beeinflussen [98].

In den Studien von Luzzatto et al. konnten nahezu 100 % der makrozystischen LM und immerhin ca. ein Drittel der restlichen Fälle erfolgreich zur Regression gebracht werden. Dagegen konnten mikrozystische LM meist nur zum Schrumpfen stimuliert werden. Bei mikrozystischen LM im Orbitabereich bleibt eine Sklerosierungstherapie außerdem stark risikobehaftet, sodass die Patienten über eine „off-label-use“ Anwendung aufgeklärt werden müssen [97, 98].

Auch sollten mögliche Nebenwirkungen nicht vernachlässigt werden. So zeigte sich bei allen Patienten nach der Injektion für ein bis vier Tage Fieber und Zeichen einer Entzündung, bei manchen war auch eine Schwellung sichtbar [98]. Dabei hält das Fieber und das Unwohlsein genauso lange an, wie das Mittel an der Injektionsstelle verbleibt, also rund eine Woche [47]. Wenige Patienten berichteten über Unwohlsein oder gar Übelkeit und lokale Schmerzen an der Injektionsstelle. Eine besonders schwerwiegende Komplikation kann die Anaphylaxie sein, die durch das Benzylpenicillin bedingt ist, welches in dem Sklerolosant enthalten sein kann. Fibrosierungen wurde ebenfalls beobachtet [97].

In neueren Studien konnten auch mit systemisch angewandten Immunsuppressiva wie Sirolimus (Rapamycin) oder Vasodilatoren wie Sildenafil therapeutische Erfolge aufzeigt werden. In einer Studie gelang dies bei einem Neugeborenen mit einem LM am Hals. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet [85].

### 1.2.3 Arterio-venöse Malformationen und arterio-venöse Fisteln

Arterio-venöse Malformationen (AVM) gehören zu den „high-flow“ vaskulären Läsionen, entstanden aus einer Fehlanlage aus arteriellem und venösem Gefäßsystem, welche nun direkt über ein kapilläres Zwischenbett (Shunts) miteinander verbunden sind [49]. Sie stellen damit eine Verbindung zwischen dem Hoch- und dem Niederflusssystem dar [134]. Sie bestehen aus dilatierten, muskulären Blutgefäßen mit einer narbigen Intimaverdickung und weisen sowohl eine venöse als auch eine arterielle Charakteristik auf. Das Gefäßkonvolut wird dabei von einer oder mehreren Arterien versorgt und von großen Venen drainiert [79]. Aufgrund des erhöhten Druckgradienten ist das Gefäßbett einem ständigen Umbau („remodeling“) unterworfen. Es kommt dadurch zu Schädigungen an der Gefäßwand, was zu Komplikationen wie Gefäßstenosen und Gefäßrupturen führen kann [134]. AVM treten im Vergleich zu anderen Lokalisationen am häufigsten im Kopf-, Halsbereich auf [81].

Neben AVM können sich auch arterio-venöse Fisteln (AV-Fistel) entwickeln. Die Verbindungen innerhalb der einzelnen kongenitalen AV-Fisteln sind meist relativ klein, jedoch gibt es dafür gleich mehrere Hundert. Traumatisch entstandene Fisteln bestehen typischerweise aus einer oder zwei Fisteln und können über mehrere Zentimeter lang sein [33].

Um die entsprechende Unterscheidung zwischen einer AVF und einer AVM und deren vaskulären Anbindungen besser einschätzen zu können, ist es sinnvoll eine CT-gesteuerte Angiographie oder eine CT-Aufnahme mit Kontrastmittel zu verwenden [72].

AVM durchlaufen vier verschiedene Stadien und können nach Schweregrad eingeteilt werden, indem man die von der ISSVA akzeptierte klinische Skala nach Schobinger verwendet (Abb. 3). Im Stadium I sind die Läsionen in einer ruhigen, untätigen asymptomatischen Phase, welche üblicherweise von der Geburt bis zur Pubertät anhält. Klinisch ähneln AVM in dieser Phase häufig einem Feuermal. Das Vorhandensein von Wärme, Geräuschen oder von Schwirren legt aber den Verdacht einer high-flow Komponente nahe. Manche AVM verbleiben in dieser Phase ein Leben lang.

Stadium II ist die progressive Phase, welche am häufigsten während der Pubertät beginnt. Nicht selten kann es aber auch durch ein Trauma oder im Rahmen einer Schwangerschaft zu einer Triggerung kommen. Ebenso können einige Behandlungsmaßnahmen, wie eine partielle Exzision, eine unvollständige arterielle Embolisation oder auch eine Lasertherapie dazu führen [81]. Dieses Stadium repräsentiert die Ausbreitung einhergehend mit einer Vergrößerung und einer Verdunklung, sowie das Deformieren der Haut und das Infiltrieren von tieferen Strukturen. Histologisch gesehen vollziehen sowohl die Arterien als auch die Venen eine progressive Dilatation, Ausdünnung und eine Fibrosierung [111]. Bei einer Untersuchung palpiert man eine

lokal erhöhte Temperatur, einen Puls oder ein Schwirren bzw. es gelingt eine Auskultation dieser. Weiterhin sind geschlängelte, längliche Gefäße auf der Haut erkennbar.

Während des Stadiums III, welches grob dem Stadium II ähnelt, kommt es zu spontanen Nekrosen, chronischen Ulzerationen, Schmerzen und Hämorrhagien. Lytische Knochenläsionen können ebenfalls entstehen. Diese Phase entwickelt sich meistens nach Jahren progressiver Verschlechterung [49]. Es ist davon auszugehen, dass zerebrale AVM ein jährliches Blutungsrisiko von ca. 2 bis 4 % haben [153].

Das letzte Stadium, das Stadium IV ist definiert über eine kardiale Dekompensation. Diese könnte aus einer Erhöhung des Blutflusses innerhalb einer großen AVM resultieren [49].

<u>Einteilungsgrade</u>	
I.	kutane Rötung / Überwärmung
II.	verbreiterte, hörbare Pulsation einer sich ausbreitenden Läsion
III.	wie oben Genanntes plus Schmerzen, Ulzeration, Blutungen, Infektion
IV.	wie oben Genanntes plus Herzversagen

Abbildung 3: Schobingers Klassifikation von AVM [10]

„High-flow“ vaskuläre Malformationen können mittels einer Embolisation mit oder ohne anschließende Operation behandelt werden [169]. Eine intraarterielle transluminale Embolisation von AVM ist eine Alternative, welche sehr effektiv für Läsionen mit hoher Blutflussrate und einem arteriellen Anschluss mit lediglich wenigen Ästen ist. AVM, welche durch zahlreiche arterielle Zuflüsse oder durch nicht identifizierbare Gefäßzuflüsse versorgt werden, können jedoch nicht durch eine Embolisation behandelt werden [74]. Bei einer AVM im Karotis-externa-Stromgebiet müssen vorerst Anastomosen zum intrakraniellen Stromgebiet ausgeschlossen werden, bevor Embolisationspartikel eingebracht werden können [171]. Das Thromboserisiko nach einer Embolisation ist zwar gering, dennoch sind ischämische Infarkte nicht auszuschließen. Daher empfehlen Puccinelli et al. bei ausgedehnten venösen Thrombosen nach einer Embolisationstherapie eine Antikoagulation [124]. Für die Embolisation von kraniofazialen AVM eignen sich besonders gut N-Butyl-Cyanoacrylat (Histoacryl®). Aber auch neuere Medikamente, wie Ethylen-Vinylalkohol-Copolymerharze (EVOH) und Superabsorbierende Polymere-Microsphere (SAP-MS) Partikel sind möglich [64]. Um dabei eine kurzzeitige Okklusion zu vermeiden, wird Gelfoam Puder® genutzt. Dies ist ein absorbierendes Gelantine-Puder, welches passagere Ischämien erzeugen kann. Wenn die Embolisation erfolgreich ist, kann damit eine arterio-venöse Malformation ohne große Blutverluste behandelt werden. Um eine ständige Okklusion der arteriellen oder arterio-venösen Fisteln zu erreichen, kann Polyvinyl-Alkohol für die Embolisation verwendet werden [169]. Partikuläre Emboli führen bei Gefäßfehlbildungen nur zu einem temporären Verschluss, sodass zum definitiven Verschluss flüssige, polymerisierende Embolisationsmaterialien notwendig sind [11].

Es gibt verschiedene Zugangswege zur Durchführung einer Embolisation bei AV-Fisteln. So werden beispielsweise bei ethmoidalen, duralen AV-Fisteln transarterielle Embolisationen aufgrund ihrer Effektivität genutzt [72]. Eine Alternative bietet die transvenöse Embolisation, welche von Naqvi und seinen Mitarbeiter bei intraorbitalen AVF als noch sicherer eingestuft wird [112]. Andere Autoren propagieren bei Gefäßfehlbildungen mit großem Shuntvolumen wie bei einer AV-Fistel hingegen einen Verschluss mit einem selektiven Ballon [11].

Allerdings gehören zu dieser Therapie die potenziellen Risiken der Embolisation, wie das Rückwärtsfließen von Embolisationssubstanzen und die Nekrosenbildung von gesundem Gewebe [169]. Die besten Therapieoptionen stellen die kombinierte Embolisation und konventionell-chirurgische Entfernung dar.

#### **1.2.4 Komplexe vaskuläre Malformationen**

Neben den bereits oben im Text erwähnten Arten von vaskulären Malformationen gibt es auch komplexere Formen, welche mit bestimmten Auffälligkeiten einhergehen. Dazu zählen zum einen das Sturge-Weber-Syndrom sowie das Wyburn-Mason-Syndrom. Zwar gibt es noch weitere dieser Art, jedoch soll es im Folgenden nur um die in dem Patientenkollektiv vorkommenden Syndrome gehen.

##### **1.2.4.1 Sturge-Weber-Syndrom (SWS)**

Das Sturge-Weber-Syndrom (SWS) wird auch Sturge-Weber-Krabbe-Syndrom oder meningofaziale Angiomatose genannt und gehört zu den Phakomatosen, einer Gruppe von Erkrankungen mit Fehlbildungen im Bereich der Haut und des Gefäß- und Nervensystems [103]. Das SWS ist eine sporadisch auftretende kongenitale Funktionsstörung [170].

Sturge beschrieb 1879 erstmals einen Patienten mit Epilepsie, fazialen Feuermal und Buphthalmus. Er überlegte, ob die Schlaganfälle seines Patienten möglicherweise durch eine vaskuläre Anomalie im Gehirn ausgelöst wurden [147]. Anschließend bestätigte Kalischer das Vorhandensein einer zugrunde liegenden vaskulären Anomalie. Durck, Volland und Krabbe beschrieben dieses Krankheitsmuster hingegen als eine Art intrakranielle Kalzifikation [111]. In Anlehnung an die Erstbeschreibung beinhaltet das Syndrom nun eine Trias aus einem fazialen Feuermal, einer ipsilateral gelegenen, leptomeningeal befindlichen vaskulären Malformation und einer vaskulären Malformation am Choroid des Auges, welches mit einem Glaukom assoziiert ist [25]. Typischerweise zeigt ein Naevus flammeus mit zunehmendem Alter eine dunklere Färbung [170].

An ein Sturge-Weber-Syndrom sollte bei allen Patienten mit einer vaskulären Malformation im Gesicht gedacht werden, besonders wenn diese sich im Bereich des Trigeminusastes V1 befindet [50]. Schließlich innerviert der erste Ast des Nervus trigeminus, der Nervus ophthalmicus (V1), das Oberlid, wohingegen der zweite Ast, der Nervus maxillaris (V2), das Unterlid versorgt [40]. Diese Erkenntnis entspricht auch den früheren Beobachtungen von Alexander et al., der schon 1972 postulierte, dass Patienten mit einer supraokulären Läsion das größte Risiko hatten, eine leptomenigeale Abnormalität zu besitzen [3]. Eine andere Studie von Tallman et al. bestätigte Ergebnisse, dass okuläre und das zentrale Nervensystem betreffende Veränderungen bei 91 % der Fälle auftraten, wenn ein Feuermal sowohl das Ober- als auch das Unterlid betraf, wohingegen dies lediglich bei 9 % der Fall war, bei denen nur das Unterlid betroffen war. Letztlich kommen beide Studien zu demselben Ergebnis, denn kapilläre Malformationen, welche sich im Bereich des Oberlides befinden, sind mit einem SWS assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit einer Mitbeteiligung des Auges und des ZNS bei Patienten mit einer kapillären Malformation, welche sich im Bereich von V1 und V2 befindet, liegt bei rund 8 %. Dabei steigt das Risiko auf 24 %, wenn mehrere Dermatome (V1, V2, V3) betroffen sind oder wenn diese Feuermale bilateral auftreten [152].

Bei Patienten, die ein Feuermal in diesem Bereich besitzen, sollten ophthalmologische Untersuchungen schon in der neonatalen Periode durchgeführt werden, um das Risiko, an einem kongenitalen Glaukom zu erblinden, zu verringern. Alle Patienten mit einer vaskulären Malformation, die das Lid betrifft, sollten in gewissen Abständen kontrolliert werden. Auch wenn der Erstbefund normal erscheint, so sollte man in den ersten zwei Lebensjahren vierteljährig kontrollieren. Danach reicht, laut einigen Autoren, eine jährliche Kontrolle. Wegen des relativen Risikos einen Insult auch im Kindesalter zu erleiden, ist eine periodische Vorstellung bei Neurologen unumgänglich. Wenn solch eine Untersuchung Auffälligkeiten zeigt, so sollte für jeden Patienten eine individuelle interdisziplinäre Therapieoption erwogen werden [50].

Insulte treten etwas häufiger bei Patienten mit einem bilateralen als bei denen mit einem unilateralen Feuermal auf. Dabei zeigen Studien, dass Patienten, welche einen Schlaganfall erleiden, ein Feuermal im ersten Trigeminusast aufweisen [148]. Bei 75 % der Patienten tritt bereits im ersten Lebensjahr ein Schlaganfall auf. Patienten mit einer bihemisphärischen leptomeningeale kapillären Malformation bekommen meist schon früher einen Insult, durch den sich die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklungsverzögerung und mentalen Retardierung nochmals erhöht [9]. Selten gibt es bereits in den ersten Lebensmonaten diffuse neurologische Komplikationen, beispielsweise durch unkontrollierbare Epilepsie, mit meist tödlichem Ausgang [148]. Patienten mit stärkerer neurologischer Beteiligung, welche bilaterale leptomeningeale Erkrankungen oder renitente Epilepsie einschließen, haben ein erhöhtes Risiko unter

Entwicklungsstörungen oder mentaler Retardierung zu leiden. Bei früh auftretenden „early-onset“ Epilepsien konnte bisher kein erhöhtes Risiko für eine Entwicklungsverzögerung aufgezeigt werden [157].

Schlaganfälle können typischerweise mit einem Antikonvulsivum behandelt werden. Die vaskuläre Malformation auf der Haut kann mittels eines Flashlamp-Pumped-Pulsed-Dye-Lasers (FPDL) effektiv aufgehellt werden. Um psychologischen und emotionalen Beistand für die Betroffenen und ihren Angehörigen zu ermöglichen, ist eine Stiftung im Internet erreichbar [50].

#### **1.2.4.2 Wyburn-Mason-Syndrom (WMS)**

Das Wyburn-Mason-Syndrom (WMS, Bonnet-Dechaume-Blanc-Syndrom oder kongenitales retinozephalofaziales vaskuläres Malformations-Syndrom (CRC-Syndrom)) wurde erstmals 1937 von Bonnet und seinen Koautoren beschrieben und 1943 in der englischsprachigen Literatur von Wyburn veröffentlicht [15, 181].

Dieses seltene Syndrom zeichnet sich durch das Auftreten zerebraler arterio-venöser Malformationen, ipsilateraler retinaler arterio-venöser Malformationen sowie Hautveränderungen im Gesichtsbereich aus. Dabei betrifft die zerebrale arterio-venöse Malformation üblicherweise das Diencephalon [178]. Diesem neurokutanen Syndrom liegt eine Entwicklungsstörung unbekannter Ursache um die 7. Schwangerschaftswoche zugrunde [134].

Es gibt verschiedene Ausprägungen der Erkrankung. So gibt es das komplette WMS, wo arterio-venöse Malformationen der Retina und der Hirngefäße sowie eine Hautbeteiligung auftreten. Es wurden aber auch inkomplette Formen beobachtet, wobei lediglich zerebrale und retinale arterio-venöse Malformationen vorkamen. Außerdem gibt es isolierte retinale arterio-venöse Malformationen [134].

Die Hautbeteiligung im Gesicht wird zumeist unilateral beschrieben. Dabei können sie die Äste des Trigeminus innervieren. Sie können sich aber auch zentrofazial befinden, wobei sie Stirn, Glabella, Nase und Oberlippe betreffen. Des Weiteren wurde auch von bilateralen WMS berichtet. Patienten können dann über Beschwerden im Auge oder im zentralen Nervensystem klagen wie Kopfschmerzen und Schlaganfälle. Dabei hängt der Grad der okulären und nervalen Beteiligung von der Ausdehnung der entsprechenden Missbildung und deren möglichen Blutungen ab [49].

## **2. Fragestellung**

Ziel der vorgelegten Dissertationsschrift ist es anhand des Patientengutes der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde eine retrospektive Analyse von Patienten mit intra- und/oder periorbitalen Hämangiomen und vaskulären Malformationen bezüglich ihres Alters und Geschlechtes sowie Symptomen, Lokalisation, Diagnostik sowie Therapieverfahren und Outcome vorzunehmen. Hierzu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Stimmt das in der Literatur angegebene Erstmanifestationsalter mit dem unseres Patientenkollektivs überein?
- Kommt es zu einer bestimmten Geschlechterverteilung innerhalb der Anomalien?
- Gibt es eine Prävalenz einer Gesichtshälfte?
- Wie war die Lokalisation der Hämangiome und vaskulären Malformationen im untersuchten Kollektiv?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lokalisation und Symptomen am Auge?
- Ist eine exakte Prognose hinsichtlich der zu erwartenden Symptome bei entsprechender Lokalisation möglich?
- Welche Diagnostik sollte wann eingeleitet werden?
- Wäre eine frühzeitige Diagnostik indiziert um eine entsprechende Zuordnung der Anomalien zu gewährleisten und eine Therapie somit zu optimieren?
- Welche Therapie ist je nach Art der Anomalie die effektivste?
- Passt die Therapieanwendung zur Ausbreitung der Anomalie?
- Lassen sich Rückschlüsse von der Art und Ausdehnung einer Anomalie auf das Outcome bzw. Therapieerfolge ziehen?



### 3. Patienten und Methoden

Die retrospektive Studie umfasst 64 Patienten die sich im Zeitraum von elf Jahren -zwischen dem 01. Januar 1998 bis zum 31. Dezember 2009- in der Marburger Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie aufgrund eines intra- und/oder periorbitalen Hämangioms bzw. einer vaskulären Malformation vorstellten.

Dabei erfolgte die Erstellung der retrospektiven Analysen durch die Auswertung der Krankendaten hinsichtlich ihrer epidemiologischen und klinischen Parameter sowie bezüglich der radiologischen und histopathologischen Resultate. Einschlusskriterien war das Vorliegen eines Hämangioms, einer VM, LM, AVM/AVF sowie einer komplexen vaskulären Malformation und deren Lokalisation im Bereich der Orbita, Periorbita und okuläre Adnexe. Untersucht wurden das Erstmanifestationsalter, Alter bei Erstvorstellung, Geschlecht, Lokalisation und Symptome bzw. ophthalmologischen Befunde. Zusätzlich wurden die bildgebende Diagnostik, das Therapieverfahren sowie das Outcome betrachtet.

Nicht berücksichtigt wurden Patienten, welche bis Studienabschluss keiner genauen Diagnose zuzuordnen waren.

Die Läsionen wurden entsprechend des aktuellen und offiziellen Schemas zur Klassifizierung vaskulärer Anomalien der „International Society for the Study of Vascular Anomalies“ (ISSVA) eingeteilt. Dabei wurde in dieser Untersuchung ausschließlich der klassisch infantile Hämangiom-Typus berücksichtigt.

Die vaskulären Malformationen wurden in folgende Untergruppen unterteilt: venöse Malformationen, lymphatische Malformationen, arterio-venöse Malformationen/Fisteln sowie komplexe vaskuläre Malformationen. Bei den komplexen vaskulären Malformationen wurden lediglich das Sturge-Weber-Syndrom und das Wyburn-Mason-Syndrom berücksichtigt. Andere Syndromkomplexe dieser seltenen Erkrankungen standen diesem Patientenkollektiv nicht zur Verfügung und wurden daher nicht näher beschrieben.

Bei allen Patienten erfolgte zunächst eine ausführliche ophthalmologische Anamnese (aktuelle Beschwerden, subjektive Sehverschlechterung, Schmerzen, Diplopie, etc.). Abhängig von der individuellen Symptomatik wurden bei den Patienten verschiedene augenärztliche Untersuchungen durch die Kollegen der Marburger Klinik für Augenheilkunde durchgeführt, welche nur zum Teil hier erwähnt werden sollen. So wurde z.B. eine Bestimmung der sphärischen und zylindrischen Werte bei einer vorhandenen Brille (Refraktometrie) durchgeführt. Hierfür wurden ein Phoropter (Augenapparatur zur subjektiven Refraktionsbestimmung), eine Optotypenprojektion (Visusbestimmung mittels Buchstaben, etc.) sowie ein Autorefraktometer (Visusbestimmung für die Ferne) verwendet. Außerdem wurde das Akkommodationsvermögen (Nahpunktbestimmung), das Gesichtsfeld (u.a. Perimetrie nach Goldmann), die Motilität sowie

die Pupillenreaktion überprüft. Am äußeren Auge wurde die Exophthalmometrie nach Hertel sowie eine Augeninnendruckmessung (Impressionstonometrie) durchgeführt. Zusätzlich wurde die Lidstellung in Form einer Ptosis, Ektropiums/Entropiums analysiert. Eine Spaltlampe kam zum Einsatz um die Hornhaut, Iris, Linse und Vorderkammer beurteilen zu können. Zuletzt wurde der Augenhintergrund mit einem Augenspiegel untersucht.

An bildgebender Diagnostik wurden Duplex-Sonographien, Magnetresonanztomographien und/oder Computertomographien analysiert. Dabei wurde zum Teil eine CT-gestützte Angiographie ergänzt. Die Lokalisation wurde dabei unterteilt in intraorbital, periorbital und/oder intrakraniell. Des Weiteren wurde untersucht, ob diese Läsionen sich eher medial oder lateral bzw. supraorbital oder infraorbital im Bereich der Orbita befinden. Retrobulbäre Manifestationen konnten bei intraorbitalen Läsionen ebenfalls festgestellt werden.

Selten war jedoch erst nach einer histopathologischen Untersuchung des entfernten Materials eine exakte Aussage zur bestehenden Malformationsart möglich.

Alle Patientendaten wurden entsprechend den Datenschutzrichtlinien der Philipps-Universität Marburg gehandhabt.

Die Literaturrecherche erfolgte zum größten Teil über medizinische Datenbanken wie PubMed. Dies ist ein Service der National Library of Medicine und ermöglicht einen Zugriff auf zahlreiche elektronisch gespeicherte medizinische Artikel und naturwissenschaftliche Journals. Auf dieser Grundlage werden die Untersuchungsergebnisse verglichen und diskutiert.

#### **4. Ergebnisse**

Es liegt dieser retrospektiven Studie eine Gesamtzahl von 64 Patienten zugrunde, welche aufgrund von intra- und/oder periorbitalen vaskulären Anomalien von 1998 bis 2009 in der Marburger HNO-Klinik behandelt wurden. Es präsentierten sich 22 Patienten mit einem Hämangiom und 42 Patienten mit einer vaskulären Malformation. Dabei waren vaskuläre Anomalien bei weiblichen mehr als doppelt so häufig wie bei männlichen Erkrankten zu finden, von insgesamt 64 Fällen waren 44 Frauen und 20 Männer erkrankt. 17 an Hämangiomen erkrankte Patienten waren weiblich und fünf männlich. Bei den vaskulären Malformationen machten die Frauen 27 von 44 Fällen aus, bei den Männern waren es 15 von 20 Fällen. Von den 14 Patienten mit VM sowie LM waren zehn Patienten weiblich. Lediglich bei den AVM und bei den komplexen Malformationen war das Verhältnis ausgeglichen (50:50). Das Alter bei Erstdiagnose reichte von perinatal bis zu 79 Jahren.

Bei Hämangiomen war die linke Gesichtsseite mit 13-mal etwas häufiger betroffen als die rechte Seite. Bei einem Patienten lag ein beidseits lokalisiertes Hämangiom vor. Die vaskulären Malformationen waren insgesamt 27-mal auf der linken Gesichtsseite und 14-mal auf der rechten Seite lokalisiert. Bei einem Patienten lag auch eine beidseitige Manifestation einer AVF vor. Eine weitere Konstellation zeigte sich in einer Kombination aus einer VM und LM.

#### 4.1 Hämangiome

17 weibliche und fünf männliche Patienten stellten sich in dem Studienzeitraum von elf Jahren mit einem intra- und/oder periorbitalen Hämangiom in der Marburger HNO-Klinik vor.

Das Alter bei Erstmanifestation und Erstvorstellung an die Marburger HNO-Klinik lag zeitlich nah beieinander. In jeweils sechs Fällen wurde das intra- und/oder periorbitale Hämangiom postnatal (Abb. 4) bzw. innerhalb der ersten sechs bis acht Lebenswochen bemerkt. Insbesondere die Hämangiome mit periorbitalen Anteilen wurden frühzeitig erkannt. Bei einem Patienten lag hierbei -neben den elf rein periorbitalen- auch eine intra- und periorbitale Manifestation vor.

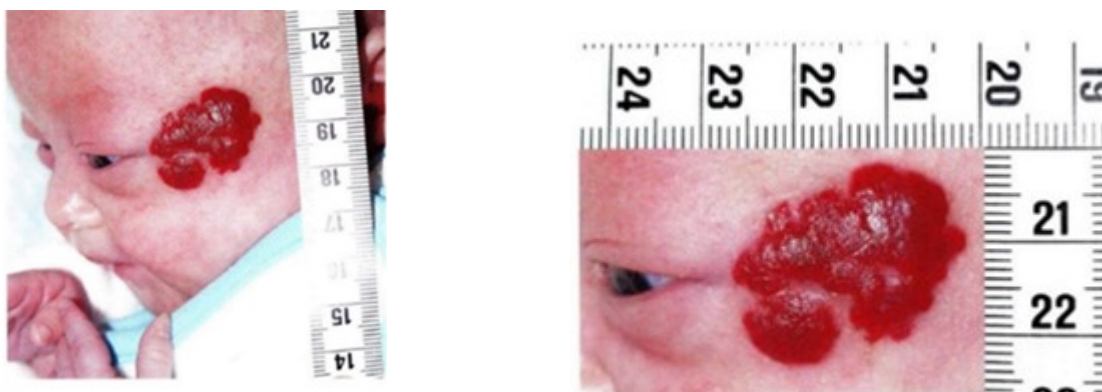


Abbildung 4: Periorbitales Hämangiom bei einem Säugling links im Alter von 8 Wochen

In zwei Fällen wurde über Frühgeburt berichtet. In beiden Fällen lag ein intraorbitaler Anteil vor. Der eine Patient wurde in der 30. Schwangerschaftswoche geboren, bei dem anderen Patienten fehlen genauere Angaben. Anamnestisch lässt sich einmalig auch eine familiäre Häufung feststellen, da sowohl die Mutter als auch das Geschwisterkind Hämangiome aufwiesen.

#### 4.1.1 Lokalisation der Hämangiome

Von den 22 Hämangiomen im Orbitabereich waren 13 links und acht rechts lokalisiert, wobei bei Hämangiomen auf der linken Seite ausschließlich weibliche Patienten betroffen waren. Bei rechtsseitiger Lokalisation war das Geschlechterverhältnis hingegen gleich verteilt, d.h. vier Hämangiome wurden bei männlichen und vier bei weiblichen Patienten diagnostiziert. Lediglich bei einem männlichen Patienten betraf das Hämangiom beide Gesichtshälften (Abb. 5).

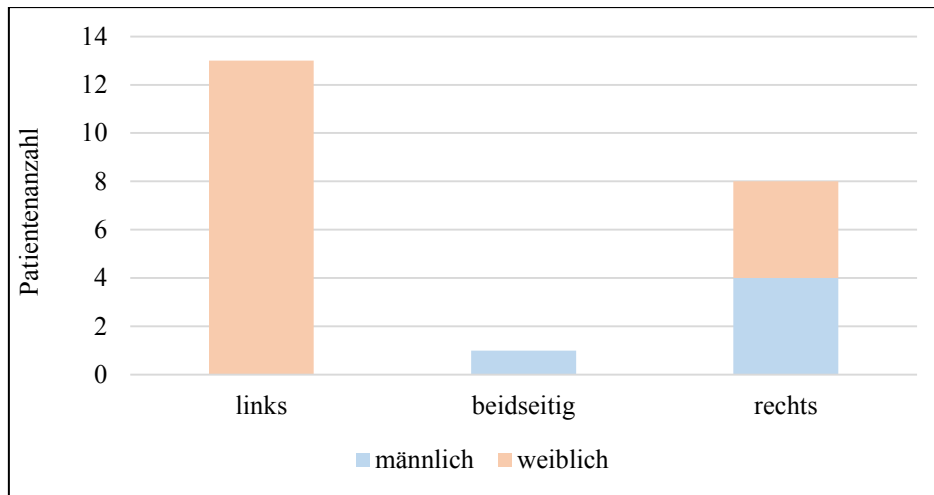


Abbildung 5: Lokalisation (Gesichtshälfte) und Geschlechterverteilung von Hämangiomen

Die Hämangiome waren in 19 von 22 Fällen auf dem periorbitalen, in einem Fall sowohl auf dem intra- als auch periorbitalen und bei zwei Patienten auf den rein intraorbitalen Bereich begrenzt (Abb. 6). Dabei trat bei einem Patienten mit intraorbitalem Hämangiom zusätzlich eine extraorbitale Manifestation an der Nase auf. Von den 19 periorbital befindlichen Hämangiomen befanden sich 13 auf den Augenlidern. Bei acht Patienten betrafen sie ausschließlich das Oberlid, bei fünf Patienten das Unterlid. Ein gleichzeitiger Befall von Ober- und Unterlid trat nicht auf. Bei einem der betroffenen Patienten reichte das Hämangiom vom Oberlid bis an den medialen Augenwinkel heran. Bei drei Patienten waren überwiegend der mediale und bei zwei Patienten der laterale Augenwinkel betroffen. Zehn Patienten hatten nicht nur ein periorbital gelegenes Hämangiom, sondern multiple Hämangiome an verschiedenen Körperstellen verteilt. So beispielsweise an der Nase, am Mundwinkel aber auch am Bauch oder Rücken (Tab. 1). Jedoch waren es nie mehr als zehn Hämangiome, sodass die Definition einer Hämangiomatose nicht erfüllt wurde.

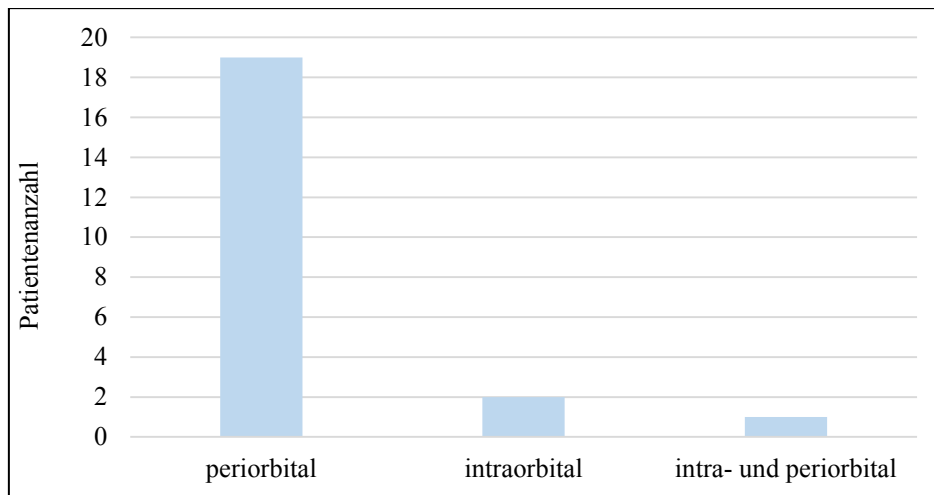


Abbildung 6: Lokalisation von Hämangiomen

Bei drei von den 19 periorbitalen Hämangiomen liegt aufgrund ihrer segmentalen Ausbreitung der Verdacht auf ein Sturge-Weber-Syndrom nahe (Abb. 7).



Abbildung 7: Hämangiom links periorbital bis buccal (V.a. Sturge-Weber-Syndrom)

#### 4.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Hämangiomen

Von den 22 Hämangiom-Patienten hatte die Hälfte der Patienten Symptome und ophthalmologische Befunde. Davon hatten zehn Patienten ein periorbital und ein Patient ein intra- und periorbital gelegenes Hämangiom. Beide Patienten mit einem rein intraorbital sowie neun Patienten mit einem rein periorbital gelegenen Hämangiom gaben innerhalb des Untersuchungszeitraums keinerlei visuelle Beschwerden an. Bei den elf betroffenen Patienten konnten insgesamt neun verschiedene Symptome und ophthalmologische Befunde diagnostiziert werden (Abb. 8).

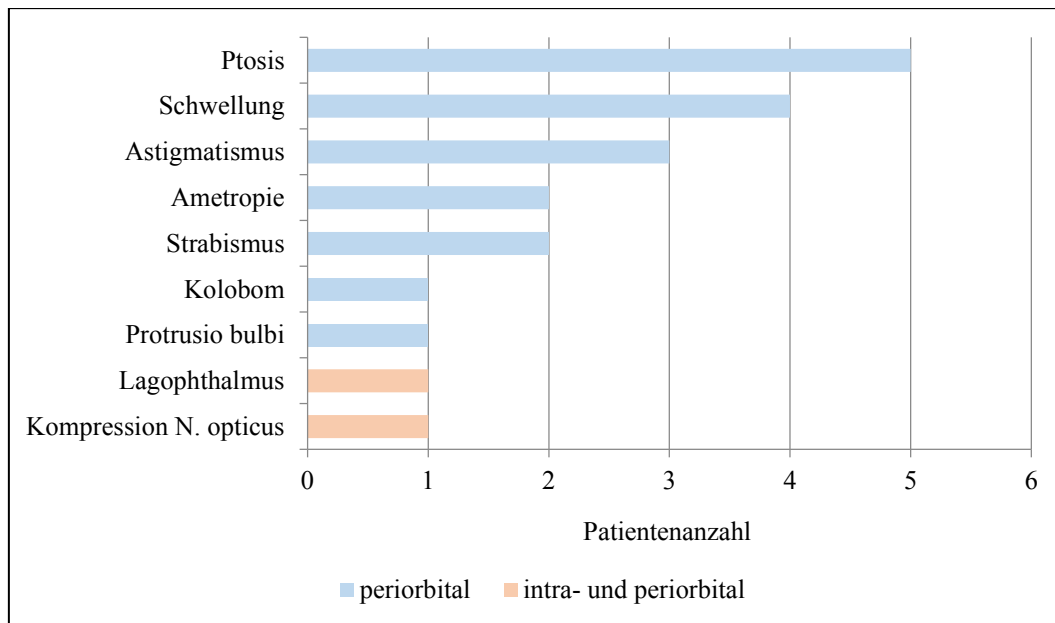


Abbildung 8: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Hämangiomen

Wahrscheinlich waren davon jedoch nur sechs Symptome bzw. ophthalmologische Befunde primär durch das Hämangiom verursacht. Drei dieser visuellen Probleme machen möglicherweise höchstens eine sekundäre Ursache aus. Dazu zählen die Ametropie, der Strabismus und das juxtapapilläre Kolobom. Selten traten visuelle Störungen isoliert auf. So wurden bei allen elf Patienten insgesamt 20-mal Symptome und ophthalmologische Befunde beschrieben (Tab. 1). 18-mal traten die ophthalmologischen Störungen bei periorbital gelegenen Hämangiomen auf. Zwei ophthalmologische Befunde waren bei einem Patienten mit einer intra- und periorbitalen Ausdehnung zu beobachten, so der inkomplette Lidschluss (Lagophthalmus) sowie eine Kompression des Nervus opticus (jeweils 5 %). Jedoch wurden dadurch bisher keine neurologischen Auffälligkeiten wie z.B. Gesichtsfeldausfälle beschrieben.

Bei einem periorbitalen Hämangiom hatten 25 % der Fälle eine Ptosis. In allen Fällen lag das Hämangiom hierbei supraorbital. In einem Fall wurde dieses Symptom nur postoperativ, in einem anderen bei einer akuten Infektion beschrieben. In den übrigen drei Fällen konnten keine anderen Ursachen als das Hämangiom selbst gefunden werden. In 20 % der Fälle mit supraorbitaler Lage des Hämangioms wurde eine Schwellung im Augenbereich beobachtet. Einmalig ist neben der supraorbitalen auch eine mediale Manifestation am Augenwinkel diagnostiziert wurden. In zwei weiteren Fällen wurde die Schwellung im Augenbereich entweder nach körperlicher Belastung oder abends beobachtet. Bei einem anderen Patienten mit einer akuten Infektion war diese so fortgeschritten, dass eine Totalverlegung der Sehachse folgte, sodass es zu der oben beschriebenen Ptosis kam. Ein Astigmatismus wurde in 15 % der Fälle, eine Ametropie und ein Strabismus jeweils in zwei von 20 auftretenden ophthalmologischen Störungen beobachtet. Der Astigmatismus und die Ametropie traten nur bei supraorbitalen Hämangiomen auf. Die

Ametropie wurde in einem Fall auf dem einen Auge als eine Myopie und auf dem anderen Auge als eine Hyperopie beschrieben. In dem anderen Fall zeigten beide Augen unterschiedliche starke Hyperopien. Der Strabismus wurde sowohl einmalig als Esotropie bei einem supraorbital gelegenen Hämangiom als auch bei einem anderen Hämangiom-Patienten (mit V.a. SWS) als Exotropie beschrieben. Eine Protrusio bulbi lag bei einem Patienten vor. Dieser Patient hatte sein Hämangiom periorbital am medialen Augenwinkel gelegen. Möglicherweise ist dieses Symptom unabhängig vom Hämangiom, da eine volumenwirksame Masse als Ursache hierfür nicht beobachtet werden konnte.

Andere visuelle Beeinträchtigungen, wie eine Visusveränderung, Chemosis oder Diplopie traten bei den Patienten mit intra- und/oder periorbitalen Hämangiomen nicht auf.

#### **4.1.3 Diagnostik von Hämangiomen**

Bei insgesamt drei Patienten wurde eine diagnostische Bildgebung veranlasst. In zwei von 22 Fällen wurde eine MRT-Aufnahme durchgeführt, um die Ausbreitung des Hämangioms besser abschätzen zu können. Bei einem Patienten wurde eine sonographische Untersuchung veranlasst. Es wurden ansonsten keine weiteren bildgebenden Verfahren durchgeführt, da sich das Hämangiom in den übrigen Fällen klinisch sicher als dieses zuordnen ließ und auf das Augenlid begrenzte, ohne Hinweis auf eine intrakranielle oder intraorbitale Beteiligung.

#### **4.1.4 Therapien der Patienten mit Hämangiomen**

An der Marburger HNO-Klinik wurden verschiedene Therapieoptionen angewandt. Am häufigsten wurde mit 40,9 % die „wait and see“-Strategie verfolgt. Falls eine „aktive“ Behandlung notwendig wurde, erfolgte in 31,8 % eine Lasertherapie. Kortikosteroide wurden bei 22,7 % der behandlungspflichtigen Fälle eingesetzt. Bei 18,2 % der Patienten erfolgten konventionell-chirurgische Verfahren (Abb. 9). Entsprechende Kombinationen dieser Therapien wurden untereinander vorgenommen und werden im nachfolgenden Text näher erläutert.

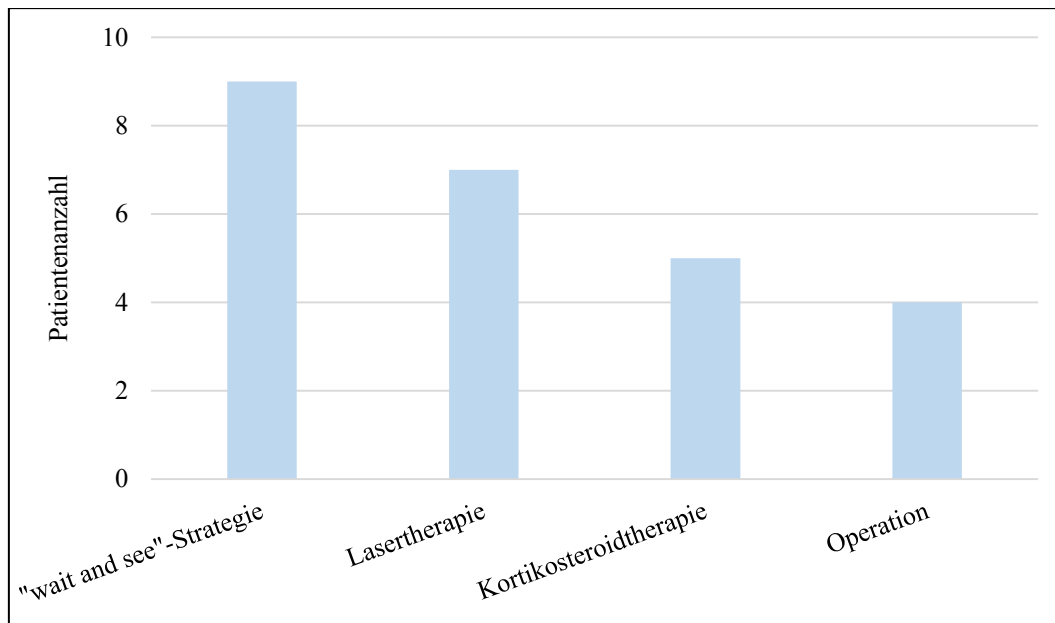


Abbildung 9: Therapien von Hämangiomen an der HNO-Klinik Marburg

Patienten, die an einem Hämangiom erkrankt waren, suchten zum Teil bereits andernorts ärztliche Hilfe auf. So wurden fünf Patienten in anderen Kliniken vorbehandelt, bevor sie sich am Universitätsklinikum Marburg vorstellten. Zwei Patienten wurden alio loco mittels Kortikosteroiden behandelt. Ein weiterer der vorbehandelten Patienten erhielt sowohl eine Kortikosteroidtherapie als auch multiple Laserbehandlungen. Ein Patient erhielt eine einmalige Laserbehandlung, ein anderer wurde mehrfach mit einem Laser therapiert. Die anderen 17 Patienten berichteten über keine vorherigen Behandlungsmaßnahmen am betroffenen Auge (Abb. 10).

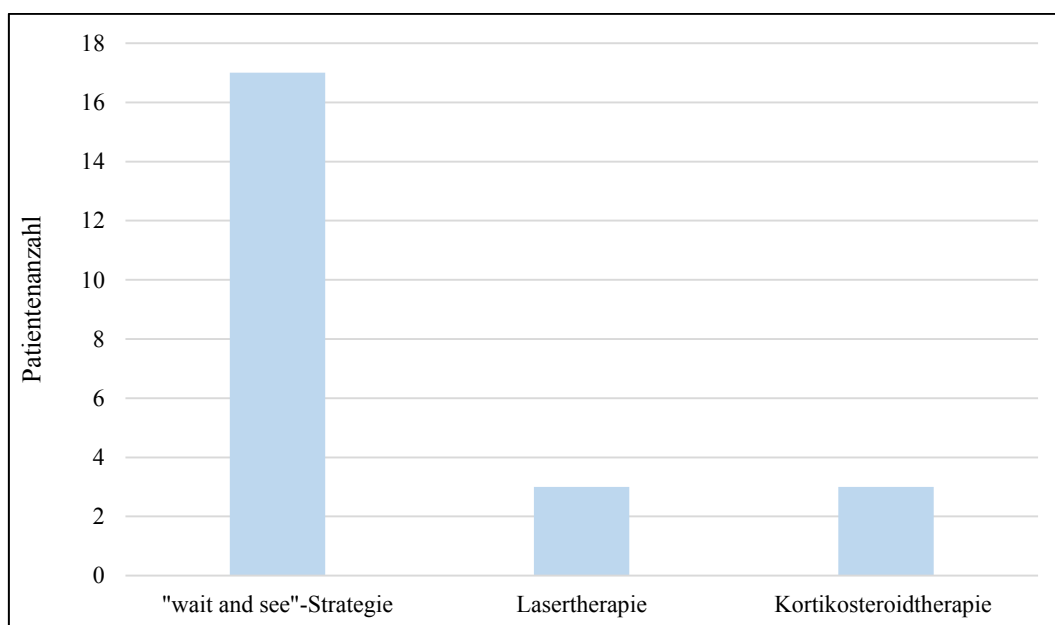


Abbildung 10: Therapien von Hämangiomen alio loco



An dem Universitätsklinikum Marburg (Tab. 2) wurden insgesamt 13 Patienten „aktiv“ behandelt. Bei neun Patienten wurde die „wait and see“-Strategie durchgeführt, d.h. dass diese Patienten ohne weitere therapeutische Interventionen beobachtet wurden. Ein Patient wurde dabei bereits alio loco mit Kortikosteroiden vorbehandelt, die übrigen Patienten wurden ausschließlich kontrolliert.

Eine Nd:YAG-Lasertherapie wurde insgesamt bei sieben Patienten angewandt. Bei drei Patienten war das Hämangiom auf dem Oberlid lokalisiert, bei drei Patienten auf dem Unterlid und bei einem Patienten im lateralen Augenwinkel. Bei vier Patienten kam es nach einer einmaligen Laserbehandlung an der Marburger HNO-Klinik zu einer zeitgerechten Rückentwicklung, welche sich nach einem Jahr als sehr gutes kosmetisches Ergebnis herausstellte. Jedoch hatten zwei dieser Patienten bereits alio loco mehrfache Therapieversuche mittels Laser erhalten. Bei drei weiteren behandelten Patienten bedurfte es einer mehrfachen Laseranwendung. Dabei musste bei einem lateral befindlichen periorbitalen Hämangiom eine zweimalige Durchführung mit Laser erfolgen. In einem anderen Fall mit einem supraorbital gelegenen Hämangiom wurde bereits alio loco eine Kortikosteroidtherapie durchgeführt sowie mehrfach gelasert. Dabei konnte zwar eine Größenzunahme verhindert werden, jedoch keine vollständige Rückbildung erzielt werden. Bei einem anderen Patienten mit einem supraorbital befindlichen Hämangiom musste nach der Nd:YAG-Lasertherapie eine Exzision des Rest-Hämangioms erfolgen.

Fünf von 22 Patienten wurden an der Marburger HNO-Klinik einer systemischen Kortikosteroidtherapie unterzogen. Bei einem dieser Patienten lag das Hämangiom intraorbital und hatte eine retrobulbäre Ausdehnung. Die restlichen vier Patienten hatten ein ausschließlich periorbitales Hämangiom. Unter der Kortikosteroid-Einmalanwendung zeigten vier von fünf Patienten keine weitere Größenzunahme. Bei einem der so behandelten Patienten musste jedoch zwei Monate nach der Kortikosteroidgabe eine operative Exstirpation erfolgen. Außerdem wurde dieser Patient bereits zweimalig andernorts mittels Kortikosteroiden behandelt.

Ein konventionell-chirurgisches Vorgehen war in vier von 22 Fällen aufgrund funktioneller Defizite indiziert. Lediglich bei einem Patienten mit einem periorbitalen Hämangiom mit Astigmatismus-induzierender Wirkung wurde das operative Verfahren primär als Sofortmaßnahme bevorzugt. In den übrigen drei Fällen musste jedoch immer eine Therapiekombination angewandt werden. Bei einem der Patienten mit supraorbital gelegenen Hämangiom lag ein mangelndes Ansprechen auf eine konservative Therapie mit Kortikosteroiden vor. Bei einem anderen reichte ein einmaliges Laserverfahren nicht aus und musste ergänzt werden. In einem Fall wurde der operative Eingriff mit einer Laserbehandlung kombiniert, wobei bereits alio loco mehrfache Therapieversuche stattgefunden haben (multiple Kortikosteroid- und Laserversuche). Es zeigten sich bei allen operativen Eingriffen zufriedenstellende Ergebnisse.

Sowohl alio loco als auch an der Marburger HNO-Klinik wurde bei Hämangiomen genauso häufig die „wait and see“-Strategie wie die Einmalanwendung einer Therapie (zumeist eines Lasers) verfolgt (Abb. 11).

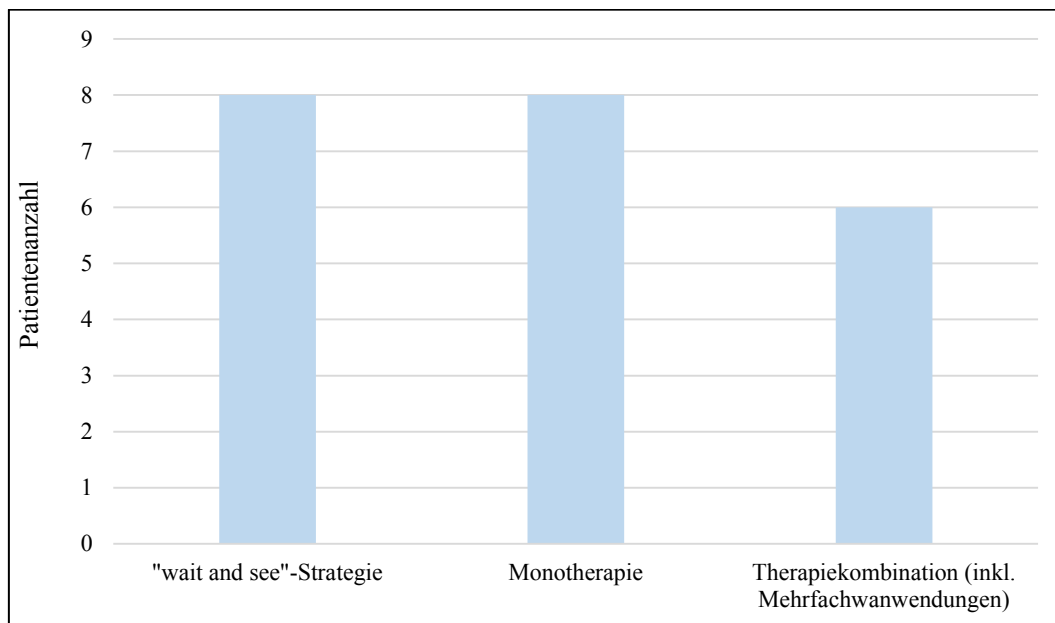


Abbildung 11: Therapien von Hämangiomen an der HNO-Klinik Marburg und alio loco

Therapieergebnisse mit Propranolol fehlen in der vorliegenden Analyse, da bei allen Patienten eine Therapie vor Entdeckung des Propranolols als wirksames Medikament bei proliferierenden Hämangiomen erfolgte.

## 4.2 Vaskuläre Malformationen

Diese Studie umfasst 42 Patienten, bei denen intra- und/oder periorbitale vaskuläre Malformationen diagnostiziert wurden. Insgesamt waren 27 Frauen und 15 Männer betroffen. Im Folgenden werden die vaskulären Malformationen in entsprechende Untergruppen unterteilt.

### 4.2.1 Venöse Malformationen

Der Gruppe der venösen Malformationen ließen sich insgesamt 14 Patienten zuordnen (Tab.3). Bei vier Patienten trat die VM direkt nach der Geburt auf, bei einem Patienten im ersten Lebensjahr. So zeigten sich die VM bei vielen Patienten erst deutlich nach der Geburt. Bei sieben Patienten konnte die Diagnose ab dem 3. Lebensjahr gestellt werden (jeweils ein Patient im 3., 8., 11., 25., 33., 34., 79. Lebensjahr). In zwei Fällen war aufgrund fehlender Akteneinträge keine Aussage zum Alter der Erstmanifestation möglich. Die Mehrzahl der Patienten stellte sich an der

Marburger HNO-Klinik entsprechend zwischen dem 23. und 42. Lebensjahr vor (zehn von 14 Patienten). Die jüngste Patientin an der Marburger HNO-Klinik war 2 Jahre, die älteste Patientin 79 Jahre alt.

#### **4.2.1.1 Lokalisation der venösen Malformationen**

In fünf Fällen lag die VM im Bereich der rechten, in neun Fällen im Bereich der linken Gesichtshälfte. Dabei kamen von den fünf rechtsseitig lokalisierten VM zwei bei männlichen und drei bei weiblichen Patienten vor. Linksseitig gelegene VM traten in sieben von neun Fällen bei weiblichen Patienten auf. Bei sechs der betroffenen Patienten bestanden VM nicht nur im Bereich der Orbita, sondern waren zusätzlich an verschiedenen anderen Stellen des Gesichtes oder des Körpers lokalisiert. So war neben dem Kopf-, Halsbereich auch in einem Fall mit intra- und periorbitaler Manifestation auch ein Befall der Fußsohle rechts beschrieben.

Fünf Patienten hatten eine rein periorbitale venöse Malformation. Dabei lagen drei der fünf periorbital gelegenen VM auf dem Oberlid, wobei in einem Fall die VM zum medialen Augenwinkel hin auslief. Bei zwei Patienten war ausschließlich der mediale Augenwinkel betroffen (Abb. 12).



Abbildung 12: Venöse Malformation rechts periorbital

Eine periorbital gelegene VM trat in diesem Studienkollektiv niemals am lateralen Augenwinkel oder infraorbital auf. Diese Lokalisationsstellen waren nur in komplexeren Fällen betroffen, die neben der peri- auch eine intraorbitale Manifestation hatten. Dabei lag der periorbitale Anteil bei dem einen Patienten lateral bis infraorbital, bei dem anderen Patienten hingegen ausschließlich infraorbital (Abb. 13). Bei einem dritten Patienten mit einer intra- und periorbitalen VM war diese so stark ausgebreitet, dass sowohl eine supra- als auch infraorbitale sowie die komplette linke Gesichtshälfte involviert war.



Abbildung 13: Venöse Malformation links intra- und periorbital und im Bereich der linken Gesichtshälfte

Bei einem Patienten war die VM neben intraorbital auch intrakraniell lokalisiert. Insgesamt wurde bei fünf weiteren Patienten eine rein intraorbitale Ausbreitung beobachtet (Abb.14).



Abbildung 14: Venöse Malformation links intraorbital

In sechs Fällen hatte die intraorbitale VM auch deutlich retrobulbäre Anteile nachweisbar. So in einem Fall mit intra- und periorbitaler sowie in fünf Fällen mit rein intraorbitalen Ausbreitung der VM. Lediglich bei einem Patienten mit einer intraorbitalen Manifestation war bis Studienende keine retrobulbäre Ausbreitung der VM zu beobachten (Abb. 15). Dieser hatte lediglich eine laterale Ausbreitung innerhalb der Orbita. Von den insgesamt fünf rein intraorbital befindlichen VM waren drei rein retrobulbär nachweisbar und ein weiterer Patient hatte zusätzlich superior und laterale Anteile.

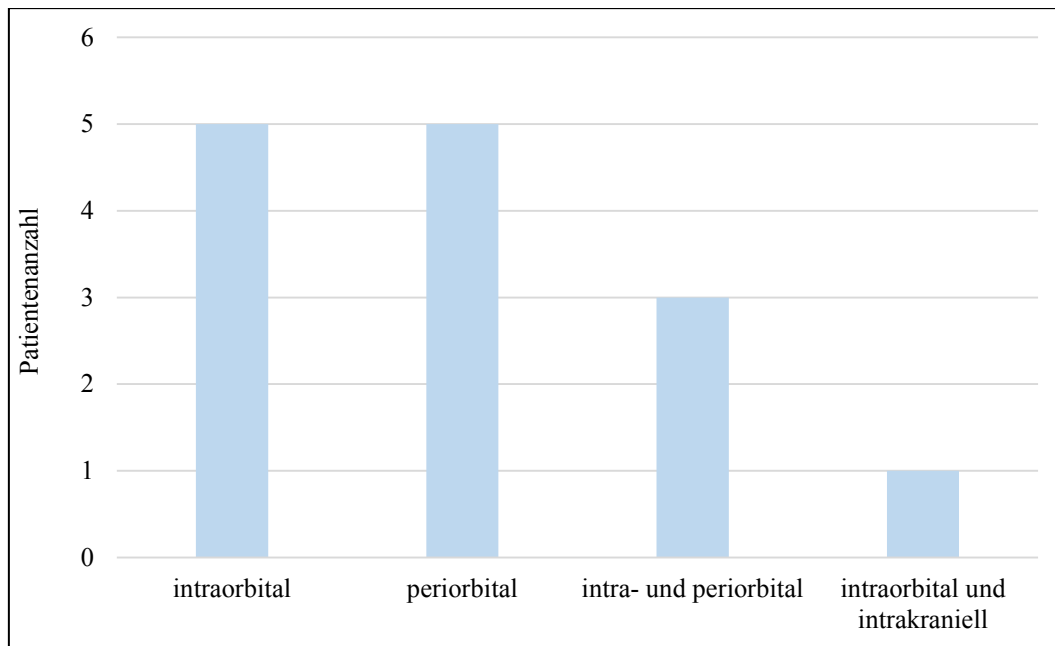


Abbildung 15: Lokalisation der venösen Malformationen

#### 4.2.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit venösen Malformationen

In der Zusammenschau der gesamten VM konnten bei 71,4 % der Patienten mit einer VM Symptome und ophthalmologische Befunde diagnostiziert werden. Dabei waren lediglich bei einem Patienten mit einer intraorbitalen VM und bei drei Patienten mit einer rein periorbitalen Manifestation keine Symptome bzw. ophthalmologische Befunde beschrieben. Insgesamt traten 14 verschiedene Symptome bzw. ophthalmologische Befunde 31-mal auf (Abb. 16). Mit 16,1 % war die Kompression des Nervus opticus am häufigsten von allen ophthalmologischen Befunden zu beobachten. 12,9 % der Fälle klagten über Schwellungen der VM im Orbitabereich. Bei 9,7 % der Patienten mit visuellen Beeinträchtigungen trat eine Diplopie sowie Schmerzen/Parästhesien auf. Eine Ptosis, Visusminderung, Protrusio bulbi, Tensioveränderung, Motilitätsstörung sowie das verschwommene Sehen waren mit 6,5 % beschrieben. 3,2 % der bei VM auftretenden ophthalmologischen Beeinträchtigungen waren Strabismus, Berlin-(Netzhaut)-Ödem, Tortuositas vasorum und Chemosis.

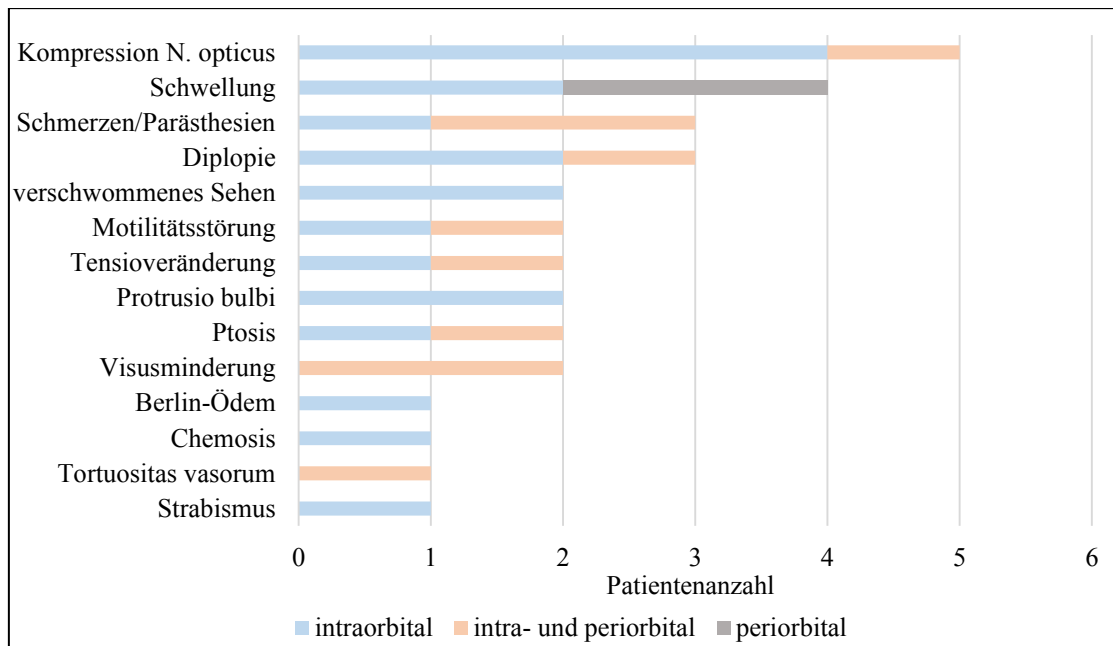


Abbildung 16: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit venösen Malformationen

#### 4.2.1.3 Diagnostik von venösen Malformationen

Insgesamt wurden in dem Studienkollektiv achtmal eine MRT-, viermal eine CT-Aufnahme und zweimal eine sonographische Untersuchung veranlasst um die VM zuzuordnen und deren Ausdehnung abschätzen zu können.

#### 4.2.1.4 Therapien der Patienten mit venösen Malformationen

Werden alle VM unabhängig ihrer Lokalisation betrachtet, dann wurde an der Marburger HNO-Klinik bei 64,3 % der Patienten eine Therapie vorgenommen. Am häufigsten kam mit 50,0 % eine konventionell-chirurgische, in 35,7 % eine Laser- und in 14,3 % eine Kortikosteroidtherapie zum Einsatz. Eine Kombination der Therapievarianten untereinander wurde vorgenommen (Abb. 17).

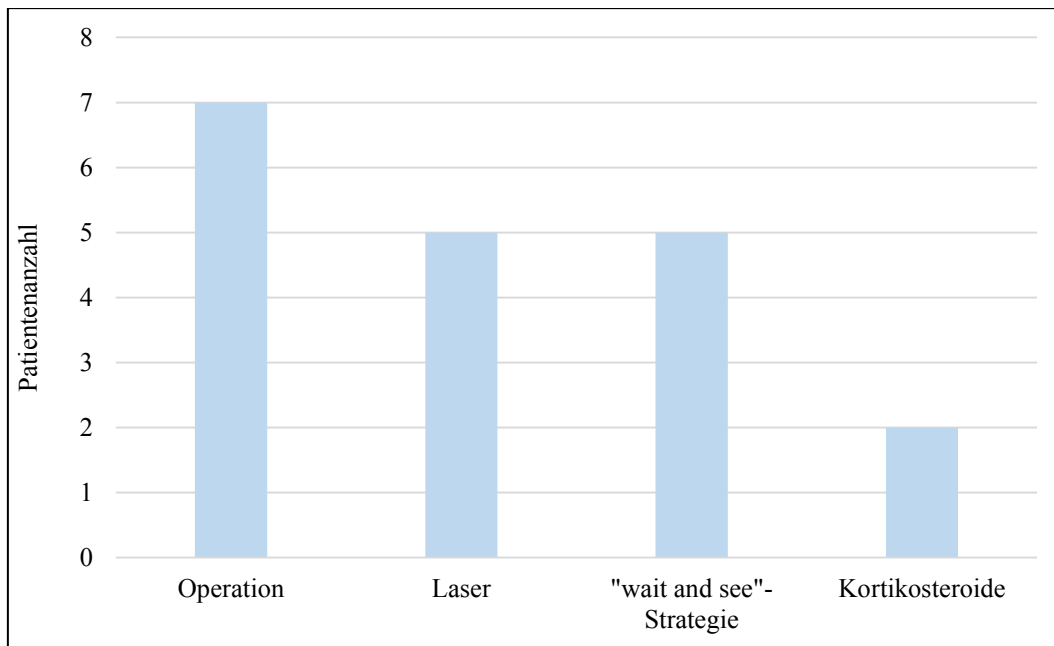


Abbildung 17: Therapien von venösen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg

Drei Patienten erhielten vor Erstvorstellung an der Marburger HNO-Klinik bereits verschiedene Therapiekombinationen. Eine Monotherapie gelang nicht. So wurde ein Patient mit einer intra- und periorbitalen VM mittels Sklerosierung und mehrfachen Operationen vorbehandelt. Ein anderer Patient mit dieser Lokalisation seiner VM erhielt neben einer konventionell-chirurgischen, eine Laser- sowie eine Sklerotherapie. Ein dritter Patient mit einer periorbitalen VM wurde mittels einer Radiatio, Operation und Lasertherapie behandelt (Abb. 18). Ein Kortikosteroidtherapieversuch wurde nicht vorgenommen.

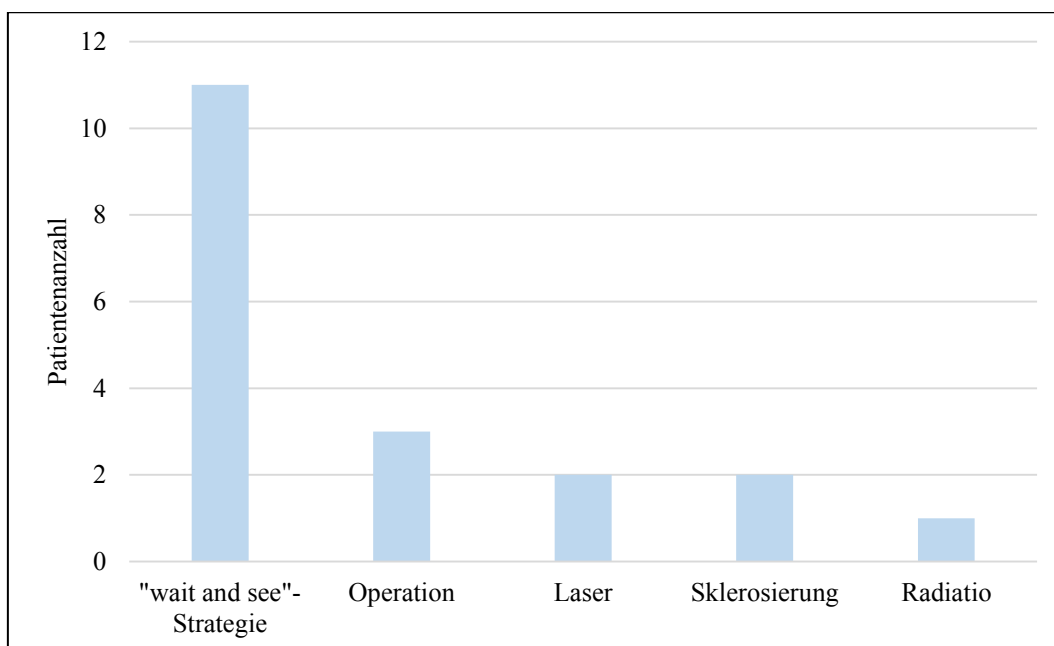


Abbildung 18: Therapien von venösen Malformationen alio loco

An der Marburger HNO-Klinik wurde bei fünf von 14 Patienten auf eine Therapie verzichtet. Drei dieser Patienten hatten eine rein peri-, einer eine rein intra- und ein weiterer eine intraorbitale und intrakranielle Ausbreitung der VM. Dabei wurde in diesen Fällen auch alio loco keine „aktive“ Therapie am Auge eingeleitet.

Bei neun Patienten musste hingegen eine Behandlung vorgenommen werden. Bei sieben dieser Patienten erfolgte eine konventionell-chirurgische Therapie. Bei drei Patienten mit intraorbitaler VM ohne einer auswärtigen Vorbehandlung erfolgte eine komplette Exstirpation. In den übrigen vier Fällen wurde eine Kombination aus einer Teilresektion und/oder Laser- bzw. Kortikosteroidbehandlung durchgeführt. Dies trifft sowohl in zwei Fällen für periorbitale VM sowie in jeweils einem Fall für intra- sowie intra- und periorbitaler VM zu.

Bei fünf Patienten erfolgte eine Lasertherapie. In zwei Fällen mit intra- und periorbital liegender VM war eine Mehrfachanwendung notwendig. In den anderen Fällen wurde insbesondere bei periorbitalen Manifestationen (zwei von drei Fällen) eine Kombination mit einem konventionell-chirurgischen Verfahren genutzt (Abb. 19).

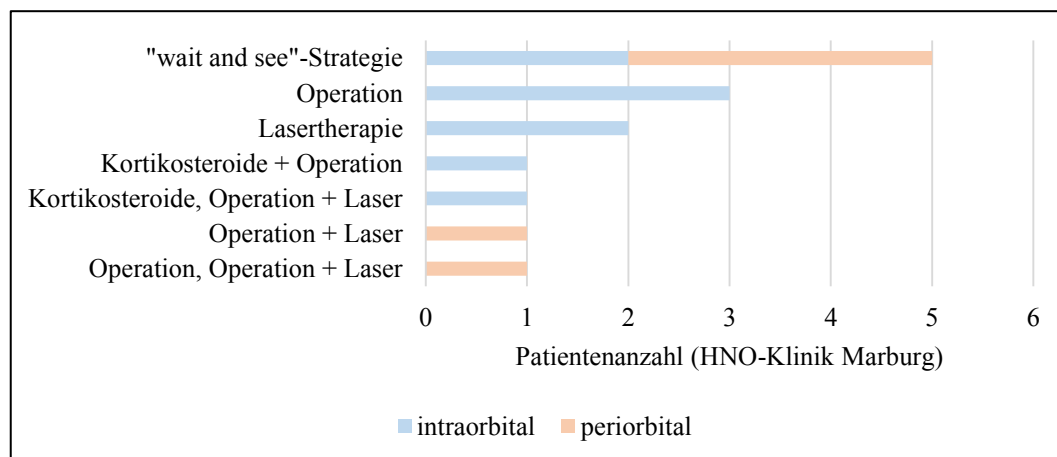


Abbildung 19 : Therapiekombinationen von venösen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg

Somit war lediglich in drei operativ behandelten Fällen eine ausschließliche Einmalanwendung ausreichend. Alle anderen Fälle brauchten mehrere Therapien einer Behandlungsmethode bzw. eine Kombination aus diesen (Abb. 20).



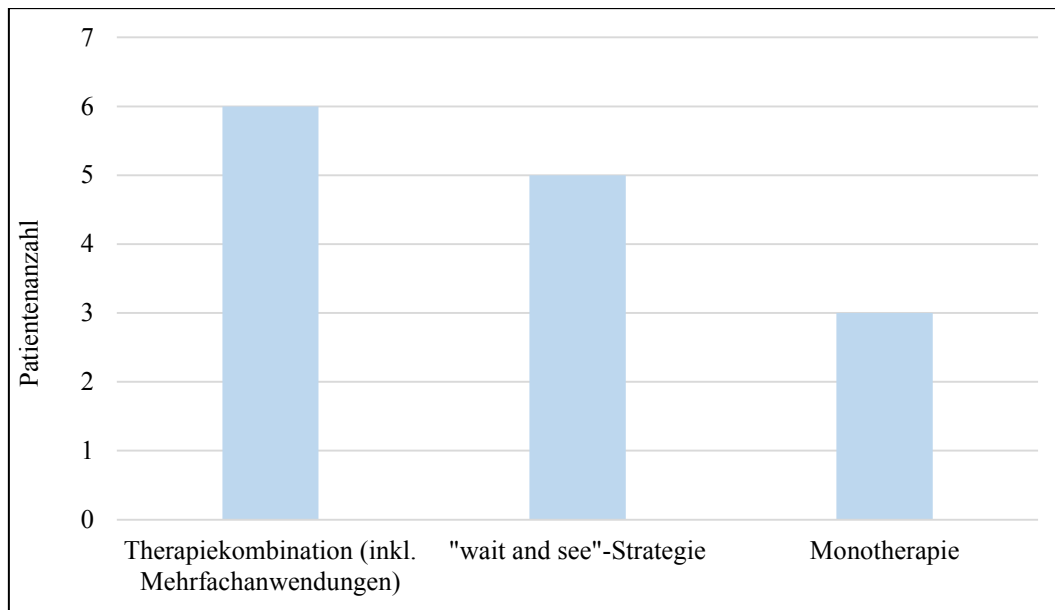


Abbildung 20 : Therapien von venösen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg und alio loco

#### **4.2.1.5 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit periorbitalen venösen Malformationen**

Von den fünf Patienten mit ausschließlich periorbital gelegenen venösen Malformationen gab es bei zwei Patienten als nachweisbaren ophthalmologischen Befund eine Schwellung. Bei dem einen Patienten trat diese auf, als es innerhalb der Läsion zu einer Thrombosierung kam. Der andere Patient berichtete über Größenzunahme beim Aufstehen aus der liegenden Position.

#### **4.2.1.6 Diagnostik von periorbitalen venösen Malformationen**

Für eine objektive Einschätzung der Ausdehnung wurden bei drei Patienten mit periorbital gelegener VM diagnostische Maßnahmen durchgeführt. Bei einem Patienten erfolgte eine CT-, bei zwei Patienten eine MRT-Aufnahme. In zwei dieser Fälle wurde zuvor eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

#### **4.2.1.7 Therapien der Patienten mit periorbitalen venösen Malformationen**

Von den fünf Patienten die sich in der Marburger HNO-Klinik vorstellten, wurde einer bereits alio loco behandelt. Er hatte sich einer Radiatio, einer Lasertherapie sowie mehreren Operationen unterzogen und erhielt an der Marburger HNO-Klinik eine kombinierte Therapie aus

Teilresektion und Nd:YAG-Lasertherapie. Der Patient befindet sich weiterhin in regelmäßiger Kontrolle.

Bei einer Patientin mit supraorbital gelegener periorbitaler VM wurde eine konventionell-chirurgische Entfernung eines Phlebolithen mit Volumenreduktion vorgenommen. Nach einem Jahr erfolgte eine erneute konventionell-chirurgische Reduktion sowie eine Nd:YAG-Lasertherapie des Oberlides.

Bei drei Patienten ohne belastende ophthalmologische Beschwerden konnte erst einmal eine abwartende „wait and see“-Strategie vereinbart werden.

#### **4.2.1.8 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit intraorbitalen venösen Malformationen**

Von den sechs Fällen mit intraorbitaler Beteiligung traten bei fünf Patienten visuelle Störungen auf. Der einzige Patient, der bis zum Untersuchungsabschluss noch keine Symptome oder ophthalmologischen Befunde entwickelte, hatte eine intraorbitale VM am lateralen Augenwinkel.

Insgesamt konnten zwölf unterschiedliche Symptome oder ophthalmologische Befunde beobachtet werden. Diese traten bei den fünf Patienten 19-mal auf.

Bei zwei Patienten führte eine Protrusio bulbi zu visuellen Beeinträchtigungen (Tab.3). Diese war bei Patienten zu beobachten, die eine intraorbitale Beteiligung mit retrobulbärer Komponente besaßen. Einer dieser Patienten hatte neben einem leicht hervorstehenden Bulbus (14 mm - 91 mm - 22 mm) auch einen erhöhten Augeninnendruck (RA 12 mmHg, LA 22 mmHg). Zusätzlich war er der einzige Patient mit einem geringen Strabismus (Esophorie) und einer Motilitätsstörung in Form einer Elevationseinschränkung beim Blick nach superior. Er klagte jedoch auch über verschwommenes Sehen und Diplopie (jeweils als einer von zwei Patienten). Der andere Patient mit einer intraorbitalen, retrobulbären sowie intrakraniellen Manifestation hatte neben der Protrusio bulbi zusätzlich eine infekt-assoziierte Ptosis (Abb. 21). Beide Patienten hatten des Weiteren eine Schwellung im Bereich der Orbita sowie eine Kompression des Nervus opticus.



Abbildung 21: Venöse Malformation rechts intraorbital, retrobulbär und intrakraniell

Insgesamt konnte bei vier Patienten eine leichte Kompression des Nervus opticus diagnostiziert werden. Ein Patient hatte neben der Kompression des Nervus opticus bisher nur eine Chemosis. Die Kompression des Nervus opticus erklärt womöglich auch bei dem Patienten mit einer intraorbitalen und retrobulbären (medioapicalen) Manifestation den intermittierenden Druckschmerz und Ausbildung eines Berlin-(Netzhaut)-Ödems (Commotio retinae). Dieser Patient berichtet außerdem über Diplopie.

Eine Diplopie konnte bei insgesamt zwei Patienten beschrieben werden. Beide Patienten hatten nachweislich eine intra- bzw. retrobulbäre Manifestation ihrer VM. Von zwei weiteren Patienten wurde als eine subjektive Sehstörung das verschwommene Sehen angegeben, jedoch ohne nachweisbare Visusminderung. Diese war neben dem Patienten mit intraorbitaler und retrobulbärer bei einem Patienten mit zusätzlich bestehender superior und lateral gelegener VM zu finden. Der letztgenannte Patient gab ausschließlich verschwommenes Sehen als visuellen Befund an. Eine Visusminderung wurde bei rein intraorbitalen VM nicht diagnostiziert.

#### **4.2.1.9 Diagnostik von intraorbitalen venösen Malformationen**

Bei den sechs Patienten mit intraorbitalen venösen Malformationen wurde in drei Fällen eine MRT-Aufnahme durchgeführt (Tab. 4). Bei drei dieser Patienten zeigte sich ein retrobulbärer Anteil und bei einem weiteren Patienten zusätzlich ein intrakranieller Anteil der VM (Abb. 22). Bei diesem und noch einem anderen Patienten wurde außerdem eine CT-Aufnahme gemacht, um einen ossären Befall ausschließen zu können. Bei einem Patienten bestand der intraorbitale aus retrobulbären Anteilen. Dabei war auch eine Ausdünnung der Lamina papyracea darstellbar. Bei dem anderen konnte hingegen keine knöcherne Beteiligung nachgewiesen werden. Bei dem Patienten mit einer intrakraniellen Beteiligung führte man noch eine CT-gesteuerte Fluoreszenz-Angiographie zur Beurteilung des retinalen Gefäßmusters durch. Dabei wurde deutlich, dass der Sehnerv innerhalb der Raumforderung verlief und sich nicht gut davon abgrenzen ließ.

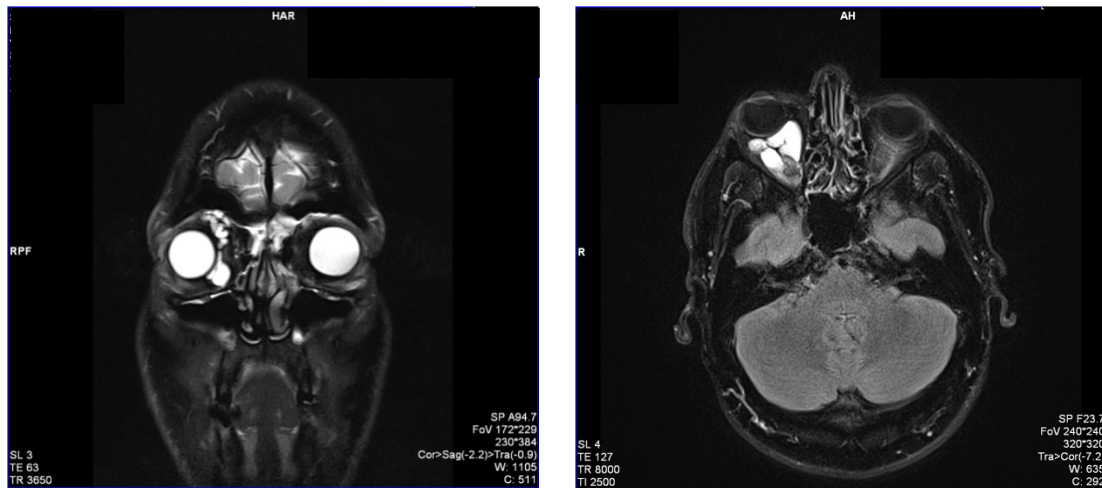


Abbildung 22: Venöse Malformation rechts intraorbital, retrobulbär und intrakraniell (MRT-Aufnahme)

#### 4.2.1.10 Therapien der Patienten mit intraorbitalen venösen Malformationen

Keiner der insgesamt sechs Patienten mit einer intraorbitalen VM erhielt eine Vorbehandlung *alio loco*.

In zwei Fällen wurde auch an der Marburger HNO-Klinik weiterhin ein abwartendes Verhalten angesetzt. In einem Fall könnten die Gründe die bisher geringe Größe am lateralen Augenwinkel und die noch fehlende Symptomatik sein. Der andere Fall zeigt im Gegensatz dazu eine deutlich komplexere Ausdehnung der VM mit intraorbitaler, retrobulbärer und intrakranieller Mitbeteiligung. Bei solch ausgedehnten Befunden könnte eine Risiko-Nutzen-Abwägung bei noch tolerierbaren Symptomen eine Rolle spielen.

In drei Fällen erfolgte eine rein konventionell-chirurgische Therapie, wobei neben einer Exstirpation über die laterale oder mediane Orbitotomie auch eine Enukleation durchgeführt wurde (Abb. 23).



Abbildung 23: Konventionell-chirurgisch erfolgte Exstirpation einer venösen Malformation links intraorbital

Zur Linderung der Symptome bzw. Beseitigung der ophthalmologischen Befunde kam bei einem Patienten mit intraorbital bzw. retrobulbär gelegener VM anfänglich eine Kortikosteroidtherapie zum Einsatz. Jedoch musste eine Therapieergänzung erfolgen. So wurde eine mediane, anschließend eine laterale Orbitotomie in Kombination mit einer CO<sub>2</sub>-laserchirurgischen Tumorreduktion veranlasst um besser an die retrobulbären Anteile heranzukommen. Zum Abschluss der Untersuchung waren die ästhetischen und funktionellen Resultate zufriedenstellend.

#### **4.2.1.11 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit intra- und periorbitalen venösen Malformationen**

In allen drei Fällen war eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome und ophthalmologischer Befunde zu beobachten. So wurden insgesamt acht verschiedene Symptome und ophthalmologische Befunde diagnostiziert. Die Visusminderung und Schmerzen bzw. Parästhesien traten bei zwei von drei Patienten auf. Die Visusminderung war in beiden Fällen jedoch nur gering (RA 1,0, LA 0,7; RA 0,8 LA 1,0). Die VM befanden sich hierbei bei dem einen Patienten intra- und periorbital, bei dem anderen Patienten zusätzlich auch retrobulbär. Dieser hatte außerdem einen leicht erniedrigten Augeninnendruck (RA 9 mmHg, LA 11 mmHg) und eine Tortuositas vasorum. Alle anderen Symptome und ophthalmologischen Befunde wurden ebenfalls nur einmalig beschrieben, wie die Ptosis, Diplopie, Kompression des Nervus opticus und die Motilitätsstörung (Abduktionsdefizit).

#### **4.2.1.12 Diagnostik von intra- und periorbitalen venösen Malformationen**

Eine MRT-Aufnahme wurde bei allen drei Patienten mit einer intra- und periorbitalen VM veranlasst. Bei einem Patienten erfolgte zusätzliche eine CT-Aufnahme, um die knöcherne Mitbeteiligung beurteilen zu können. Dabei zeigte sich in diesem Fall auch eine Ausdünnung der Temporalschuppe, des Jochbeins und fronto-parietal links. Zusätzlich wird eine knöcherne Auflockerung im Bereich der lateralen Orbitawand beschrieben.

#### **4.2.1.13 Therapien der Patienten mit intra- und periorbitalen venösen Malformationen**

Von den drei Patienten mit intra- und periorbitaler Beteiligung erhielten zwei Patienten bereits eine Vorbehandlung alio loco mittels Sklerosierung, mehrfachen Operationen sowie eine Laserbehandlung.

Ein Patient mit einer intra- und periorbital gelegenen VM, welcher alio loco noch nicht behandelt wurden ist, wurde an der Marburger HNO-Klinik initial mit Kortikosteroiden therapiert. Als dies

nicht zur gewünschten Symptomlinderung führte, erfolgten Eingriffe zur Teilresektion, worunter sich zufriedenstellende Ergebnisse zeigten. In den anderen beiden Fällen erfolgten mehrere Lasertherapiesitzungen.

#### 4.2.2 Lymphatische Malformationen

Von den insgesamt 42 vaskulären Malformationen zeigten 14 Patienten eine LM, womit diese genauso häufig auftraten wie die venösen Malformationen.

Bei acht von 14 Patienten wurde die LM bereits perinatal diagnostiziert. Bei vier Patienten wurde die LM im ersten, dritten, achten und 35. Lebensjahr festgestellt. Zu den übrigen zwei Patienten kann aufgrund fehlender Akteneinträge keine Aussage getroffen werden. Die Erstvorstellung an der Marburger HNO-Klinik erfolgte zwischen dem ersten und 37. Lebensjahr, wobei neun von 14 Patienten unter 18 Jahre alt waren.

##### 4.2.2.1 Lokalisation der lymphatischen Malformationen

Zehn der 14 Patienten mit einer LM waren weiblich. Die LM war bei den weiblichen Patienten in vier Fällen rechtsseitig und in sechs Fällen linksseitig lokalisiert. Beim gesamten männlichen Patientenkollektiv (vier Patienten) war die LM ausschließlich linksseitig lokalisiert.

Am häufigsten (in acht von 14 Fällen) waren die LM intra- und periorbital gelegen (Abb. 24).

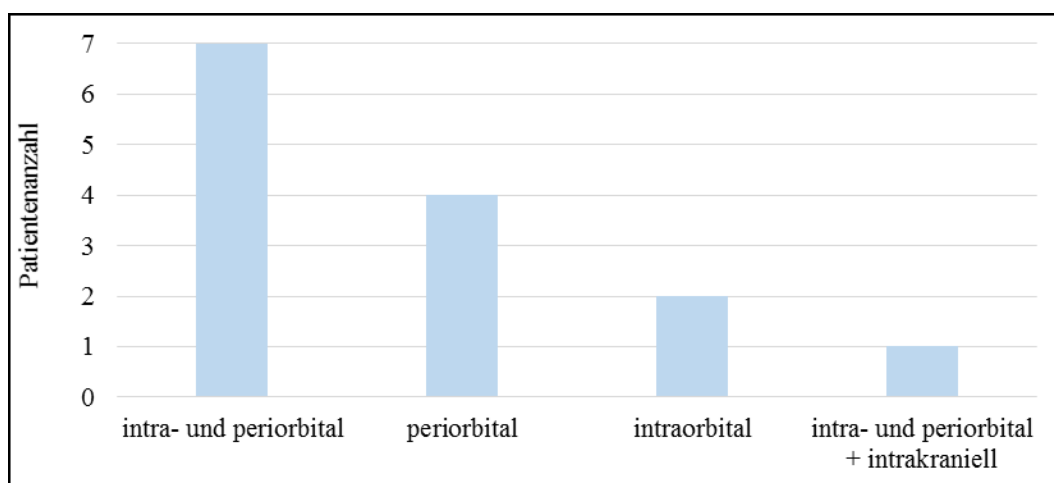


Abbildung 24: Lokalisation von lymphatischen Malformationen

Ein Patient hatte neben der supra- und infraorbitalen Ausbreitung außerdem eine intrakranielle Beteiligung (Abb. 25). Dabei war der Sinus cavernosus als auch die Kieferhöhle und die Fossa pterygopalatina sowie ein parapharyngealer Befall darstellbar. Ein gemeinsamer Befall von Ober- und Unterlid war in insgesamt zwei Fällen mit intra- und periorbitaler Manifestation darstellbar.

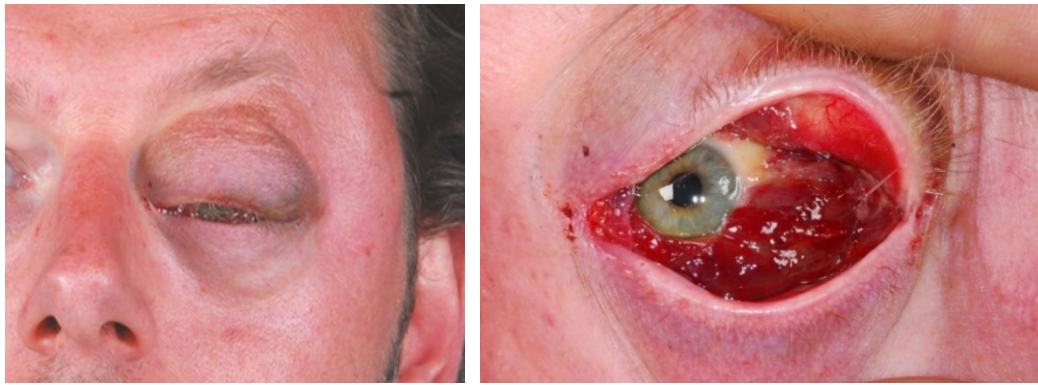


Abbildung 25: Lymphatische Malformation links intra-, periorbital und intrakraniell

Bei einem anderen dieser acht intra- und periorbitalen Beteiligungen lag eine Kombination aus einer LM mit einer venösen Malformation vor, dabei befand diese sich supraorbital. Insgesamt war zweimal eine Oberlidbeteiligung zu beobachten. In zwei weiteren Fällen mit intra- und periorbitaler Ausbreitung der LM lag diese im medialen Augenwinkel. Lediglich in einem dieser Kombinationen war diese am lateralen Augenwinkel lokalisiert. Einmalig war aufgrund einer fehlenden Aktenauskunft keine genauere Zuordnung der intra- und periorbitalen LM möglich.

In vier Fällen traten die LM ausschließlich periorbital auf. Dabei war in 75 % der mediale Augenwinkel betroffen. Einmalig lag diese zusätzlich auf dem Oberlid. Im vierten Fall war die periorbitale LM am lateralen Augenwinkel gelegen.

Bei zwei Patienten war die Malformation ausschließlich intraorbital festzustellen. Dabei hatte die LM bei einem dieser Patienten neben der intraorbitalen auch eine retrobulbäre Manifestation und im anderen Fall befand sie sich auf der Konjunktiva.

Insgesamt waren bei sieben Patienten mit einer LM neben der intra- und/oder periorbitalen und einmalig auch intrakraniellen auch zusätzlich extraorbitale Malformationen darstellbar. Streckenweise war dabei z.B. die gesamte Gesichtshälfte betroffen. Jedoch waren diese extraorbitalen Ausbreitungen nur auf den Kopf-, Halsbereich beschränkt.

#### **4.2.2.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit lymphatischen Malformationen**

Zwölf von 14 Patienten mit LM wiesen Symptome und ophthalmologische Befunde auf (Tab. 5). Davon waren zwei LM intraorbital gelegen, acht hatten sowohl einen intra- als auch einen periorbitalen Anteil, wobei einer dieser Patienten auch noch eine intrakranielle Manifestation der LM aufwies. Bei zwei Patienten mit visuellen Störungen lag eine ausschließlich periorbitale Ausbreitung der LM vor. Bei zwei rein periorbitalen Manifestationen konnten keine Symptome oder ophthalmologischen Befunde festgestellt werden.

Es traten bei den Patienten mit LM 21 verschiedene Symptome oder ophthalmologischen Befunde auf (Abb. 26). Meistens hatten die Patienten mehr als nur ein Symptom. So traten die einzelnen visuellen Störungen insgesamt 60-mal bei den zwölf Patienten auf. Das häufigste Symptom war mit 13,3 % die Visusminderung, mit 10 % die Ptosis, mit 8,3 % die Protrusio bulbi. Von den 60-mal auftretenden Symptomen bzw. ophthalmologischen Befunden konnten in jeweils vier Fällen Hyposphagma, Strabismus, Chemosis, Schwellung und/oder Gefäßauffälligkeiten aufgezeigt werden. In 5 % trat eine Ametropie oder eine Diplopie auf. In 3,3 % wurden Motilitätsstörungen, Anisokorie, Epiphora und Schmerzen/Parästhesien beschrieben. Und 1,7 % machten Konjunktivitis, Monokelhämatom, Karunkel-/Plicahyperplasie, Katarakt, Kolobom, Tensioveränderung und eine Kompression des Nervus opticus aus.

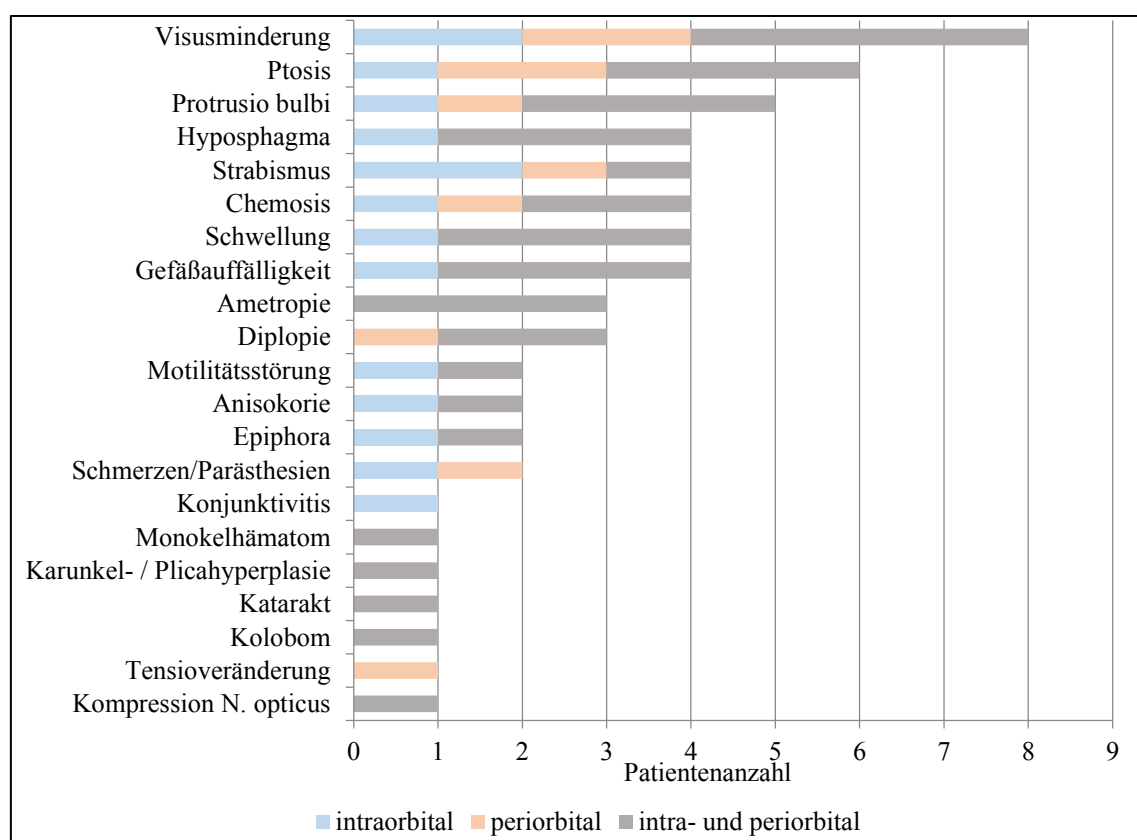


Abbildung 26: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit lymphatischen Malformationen

Die häufigste visuelle Beeinträchtigung durch die LM bestand mit 13,3 % in einer Visusminderung bei immerhin acht von zwölf Patienten. Einmalig konnte bei einem Patienten mit einer Kombination aus LM mit VM zusätzlich eine leichte Kompression des Nervus opticus festgestellt werden. Eine Visusverschlechterung lag bei zwei Patienten mit einer rein intraorbitalen Manifestation vor, dabei befand sich die eine intraorbitale LM am medialen Augwinkel und die andere retrobulbär. Bei zwei Patienten lag wiederum eine rein periorbitale



Ausbreitung vor, bei vier Patienten eine Kombination aus intra- und periorbitaler LM. Drei dieser Patienten hatten auch eine Ametropie vorzuweisen.

Eine Ptosis war bei sechs Patienten zu finden. Damit macht sie 10 % von allen aufgetretenen Symptomen aus. Am häufigsten konnte sie bei intra- und periorbitalen LM festgestellt werden (drei von sechs Fälle). Bei rein periorbitalen LM trat die Ptosis in zwei Fällen auf. Bei einer intraorbitalen (retrobulbären) LM konnte sie ebenfalls beobachtet werden.

Die LM ging in fünf Fällen mit einer Protrusio bulbi einher, wobei sich diese teilweise auch nur im Zusammenhang mit akuten Rhinosinusitiden zeigten. Dabei kamen eine Protrusio bulbi bei zwei Patienten mit einer intra- und periorbitalen Manifestation der LM vor, sowie bei einem Patienten mit einer zusätzlichen intrakraniellen Ausbreitung. Außerdem trat diese bei jeweils einer rein periorbitalen (medialer Augenwinkel und supraorbital) und einer rein intraorbitalen (retrobulbären) Manifestation der LM auf.

Die an der Konjunktiva gelegene LM, führte bei vier Betroffenen jeweils zu Chemosis und zu einem Hyposphagma (6,7 %). Eine Chemosis wurde neben einer intraorbitalen, bei einer rein periorbitalen und bei zwei intra- und periorbitalen LM gefunden. Eine Kombination aus einer Chemosis und einem Hyposphagma trat lediglich in einem Fall mit intra- und periorbitaler Beteiligung auf. Ein isoliertes Hyposphagma wurde hingegen bei zwei weiteren Fällen mit intra- und periorbitaler Manifestation vorgefunden. Dies beinhaltet auch den Patienten mit zusätzlicher intrakranieller Ausbreitung seiner LM. Weiterhin war das Hyposphagma bei einer rein intraorbitalen LM (Abb. 27) zu finden. Bei dem Patienten mit intrakranieller LM traten neben dem Hyposphagma rezidivierende Schwellungen im Bereich der Orbita auf. Eine Schwellung am Auge wurde ebenfalls bei vier von zwölf Patienten beschrieben. Insgesamt bei zwei weiteren Patienten mit intra- und periorbitaler Manifestation und einmal bei einer rein intraorbitalen Ausbreitung der LM. Diese zeigte eine zunehmende Schwellung in der Gravidität. Bei einem anderen Patienten trat diese bei Verdacht auf eine Thrombosierung mit Einblutung auf. Einmal lag neben einer akuten Schwellung der LM auch ein Monokelhämatom vor. Ein Strabismus wurde jeweils bei vier Patienten gefunden; zweimal bei einer rein intraorbitalen, und jeweils einmal bei einer rein periorbitalen und bei einer intra- und periorbitalen LM. In vier Fällen waren verschiedene Gefäßauffälligkeiten darstellbar. In drei Fällen waren es kombinierte LM (intra- und periorbital) und in einem Fall eine rein intraorbitale Manifestation. Dabei stellte sich die Gefäßveränderung im intraorbitalen Fall als eine Teleangiektasie dar. In den übrigen Fällen zeigte diese sich als eine rubeosisähnliche Gefäßerweiterung in der Iris, als leicht dilatierte Vortexvenen sowie im gleichen Fall als Tortuositas vasorum retinae (vermehrte Schlingelung der Netzhautarterien).



Abbildung 27: Intraorbitale lymphatische Malformation rechts mit Chemosis

Eine weitere Problematik zeigte sich bei drei Patienten, die an einer Diplopie litten, wobei hier der Auslöser zum Teil eine akute Rhinosinusitis war. Zweimalig trat diese bei einer intra- und periorbitalen und einmalig bei einer rein periorbitalen LM auf. Einer der Patienten mit einer intra- und periorbitalen LM hatte neben der Diplopie auch eine Ametropie. Auch dieses Symptom trat in diesem Patientenkollektiv dreimalig auf. Dabei waren ausschließlich gemischte (intra- und periorbitale) LM betroffen. Der Patient mit einer Kombination aus LM und VM klagte nicht nur über eine Ametropie in Form einer Hyperopie, sondern auch über eine intermittierende Anisokorie. Der andere Patient hatte hingegen ausschließlich eine intraorbitale Manifestation seiner LM. Dieser klagte auch über ein starkes Motilitätsdefizit. Diese vertikalen bzw. horizontalen Bewegungsstörungen, wie bei der Ab- bzw. Adduktion, wurden durch akute Infektionen der oberen Atemwege verstärkt und waren nach Abklingen der Infektion zum Teil nicht mehr vorhanden. Insgesamt bei zwei Patienten lag eine solche Motilitätsstörung vor. Der andere Patient hatte eine intra- und periorbitale Ausbreitung seiner LM.

Ebenfalls zweimal war eine Tränenwegsstenose mit entsprechender Epiphora zu beobachten (jeweils bei einer intra- und einer intra- und periorbitalen LM). Im Fall mit einer rein intraorbitalen Ausbreitung klagte der Patient auch über postoperative Parästhesien. Schmerzen und Parästhesien waren insgesamt zweimal zu beobachten. Der andere Patient äußerte eine Druckdolenz über seiner periorbitalen LM.

Die übrigen sieben Symptome bzw. ophthalmologischen Befunde traten bei jeweils einem Patienten auf. Bei fünf intra- und periorbitalen Manifestationen war eine Kompression des Nervus opticus, ein Kolobom, ein Katarakt, eine Karunkel-, Plicahyperplasie sowie ein Monokelhämatom beschrieben. Einmalig konnte eine Konjunktivitis bei einer intraorbitalen LM diagnostiziert werden. Und einmalig trat neben einer rein periorbitalen gelegenen LM ein leicht erhöhter Augeninnendruck auf.

#### 4.2.2.3 Diagnostik von lymphatischen Malformationen

Von den insgesamt 14 Patienten mit LM wurde bei zehn Patienten eine bildgebende Diagnostik veranlasst, bei weiteren drei Patienten wurde vorerst darauf verzichtet und bei einem Fall fehlte ein entsprechender Akteneintrag. Als häufigstes diagnostisches Verfahren wurde die MRT-Aufnahme in neun von zehn Fällen angewandt, um die Septierung, Ausdehnung und intrakranielle Beteiligung besser einschätzen zu können (Abb. 28). In drei Fällen wurde neben der MRT- auch eine CT-Untersuchung durchgeführt, um Osteodestruktionen beurteilen zu können. Zur Rezidivüberwachung oder Untersuchung der Floweigenschaften wurde in drei Fällen außerdem eine sonographische Untersuchung veranlasst. Lediglich bei einem Patienten wurde alio loco eine zerebrale CT-Angiographie durchgeführt.

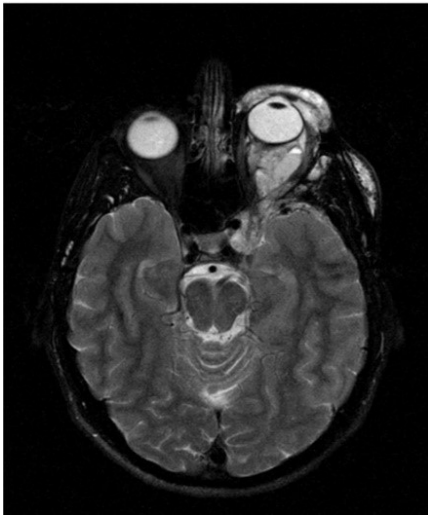


Abbildung 28: MRT einer lymphatischen Malformation links intra- und periorbital

#### 4.2.2.4 Therapien der Patienten mit lymphatischen Malformationen

Bei zwölf von 14 Patienten mit einer LM erfolgte an der Marburger HNO-Klinik aufgrund ihrer Symptome nach Durchführung der Diagnostik eine „aktive“ Therapie (Tab. 6). Bei zwei Patienten war eine „wait and see“-Strategie möglich. Insgesamt wurden 71,4 % der LM-Patienten operativ versorgt. 42,9 % der Patienten erhielten Kortikosteroide und bei 14,3 % erfolgte eine Sklerotherapie. Einmalig wurde an der Marburger HNO-Klinik auch eine Radiatio in Kombination mit einer Operation verwendet (Abb. 29).

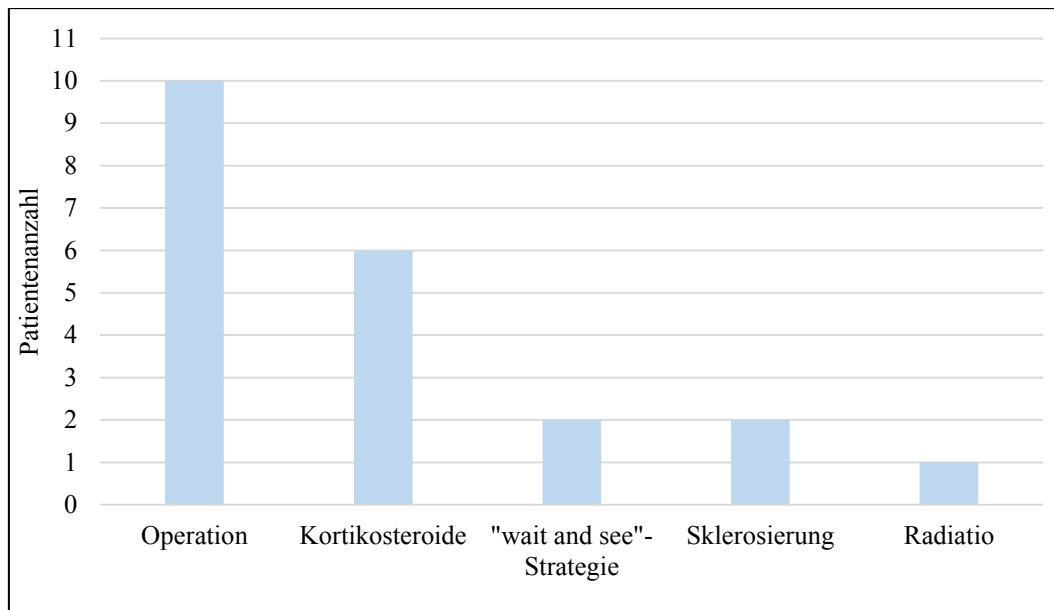


Abbildung 29: Therapien von lymphatischen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg

Acht der zwölf behandelten Patienten wurden bereits außerhalb der Marburger HNO-Klinik behandelt. Ein Patient erhielt dabei multipelste Laserbehandlungen (18 mal), wobei dieser Patient ausschließlich eine periorbitale Manifestation der LM hatte. An der Marburger HNO-Klinik wurde eine Sklerotherapie unternommen. Ein anderer Patient mit einer intra-, periorbitalen und intrakraniellen Ausbreitung der LM bekam alio loco eine Kombination aus einem konventionell-chirurgischen Eingriff mit einer Nd:YAG-Lasertherapie, sowie eine vorherige frustrane Kryotherapie. Dieser Patient erhielt keine weiteren operativen Eingriffe von der Marburger HNO-Klinik, da das Auge nicht hätte erhalten werden können. Stattdessen wurde ihm als einziger Patient eine Monotherapie mit Kortikosteroiden zugeführt.

Ein alleiniges operatives Vorgehen alio loco wurde insgesamt bei vier Patienten unternommen, u.a. bei zwei Patienten mit einer rein intraorbitalen Manifestation. Bei einer Patientin mit an der Konjunktiva befindlichen LM wurde nach einem einmaligen chirurgischen Exstirpationsversuch in Russland, eine Kombination aus Operation und Radiatio an der Marburger HNO-Klinik vorgenommen. Bei einem anderen Patienten wurde alio loco eine operative Spaltung einer retrobulbär befindlichen LM durchgeführt, weitere Therapien mussten in der Marburger HNO-Klinik folgen (Operation und Kortikosteroidtherapie). Ein Patient mit einer intra- und periorbital befindlichen LM wurde zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr in Spanien operiert. Hieran mussten jedoch eine Kortikosteroidtherapie und eine erneute Operation in der Marburger HNO-Klinik folgen. Bei einer ausschließlich periorbitalen LM wurde auswärts lediglich eine Dacryocystorhinostomie durchgeführt. Eine weitere Operation in Marburg wurde veranlasst. Bei zwei Patienten mit einer intra- und periorbitalen Manifestation ihrer LM wurde außerhalb der Marburger HNO-Klinik eine konventionell-chirurgische Anwendung mit anderen

Therapieoptionen kombiniert bzw. ergänzt. Nachdem bei einem anderen Patienten multiple Sklerosierungstherapien erfolglos blieben, wurde anschließend eine operative Resektion alio loco durchgeführt. An der Marburger HNO-Klinik wurde dann mittels Kortikosteroiden therapiert. Anschließend wurde eine Sklerosierungstherapie und Operation erneut angeschlossen.

Einmalig wurde auswärts auch eine Kortikosteroidtherapie in Kombination mit einer operativen Exophthalmuskorrektur unternommen (Abb. 30). Anschließend konnte an der Marburger HNO-Klinik zwar initial eine abwartende Haltung eingenommen werden, musste nach fünf Monaten jedoch erneut konventionell-chirurgisch versorgt werden.

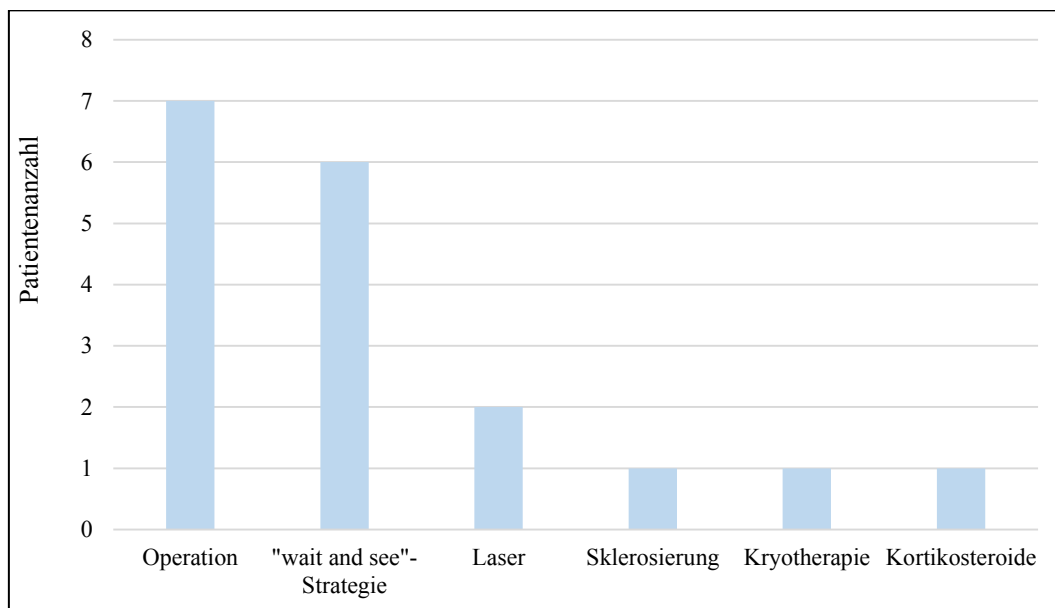


Abbildung 30: Therapien von lymphatischen Malformationen alio loco

Alle bereits auswärts behandelten Patienten wurden an der Marburger HNO-Klinik weiteren Therapien unterzogen. Lediglich zwei Patienten wurden den ganzen Studienzeitraum über beobachtet und hatten weder alio loco noch an der Marburger HNO-Klinik eine Therapie erhalten. Diese nicht therapierten Patienten hatten einmal eine rein periorbital sowie eine intra- und periorbital befindliche LM.

An der Marburger HNO-Klinik wurde neben den acht bereits alio loco behandelten Patienten zusätzlich in vier weiteren Fällen eine Therapie eingeleitet. Dabei wurde in allen vier Fällen zu konventionell-chirurgischen Therapien gegriffen. So wurde diese Behandlungsmethode insgesamt in zehn Fällen in der Marburger HNO-Klinik verwendet. In vier Fällen wurde ausschließlich die operative Methode benutzt. Zwei der Patienten, die eine einmalige Operation bekamen, wurden auswärts jedoch schon mit anderen Verfahren behandelt (eine intra- und periorbitale und einmalig eine rein periorbitale LM). Die anderen zwei Patienten mit jeweils einer

intra- und periorbitalen Manifestation ihrer LM benötigten an der Marburger HNO-Klinik hingegen mehrfache konventionell-chirurgische Eingriffe (allerdings ohne vorher auswärts eine Therapie erhalten zu haben). Insgesamt erhielten sechs Patienten eine Kombination aus einem operativen Eingriff und einer anderen Behandlungsmethode. Vier Patienten wurden mittels einer Kombination aus konventionell-chirurgischem Eingriff und Kortikosteroiden und einmalig zusätzlich mittels Sklerosierung behandelt. Einmalig wurde auch ein operativer Eingriff in Kombination mit einer Radiatio gewählt.

An der Marburger HNO-Klinik erfolgte eine alleinige Therapiekombination in Form eines konventionell-chirurgischen Eingriffes und einer Kortikosteroidtherapie lediglich bei der Manifestation aus LM und VM sowie bei einer rein periorbital gelegenen LM.

Als die betroffenen Patienten die Marburger HNO-Klinik aufsuchten, wurde sich in sechs von zwölf Fällen für eine Kortikosteroidtherapie entschieden.

In der Zusammenschau mussten alle alio loco und an der Marburger HNO-Klinik behandelten Patienten mit LM mehrfachen Therapien unterzogen werden (Abb. 31). Eine erfolgreiche Exstirpation durch eine Einmaltherapie war bei diesem schweren Krankheitsbild nicht möglich.

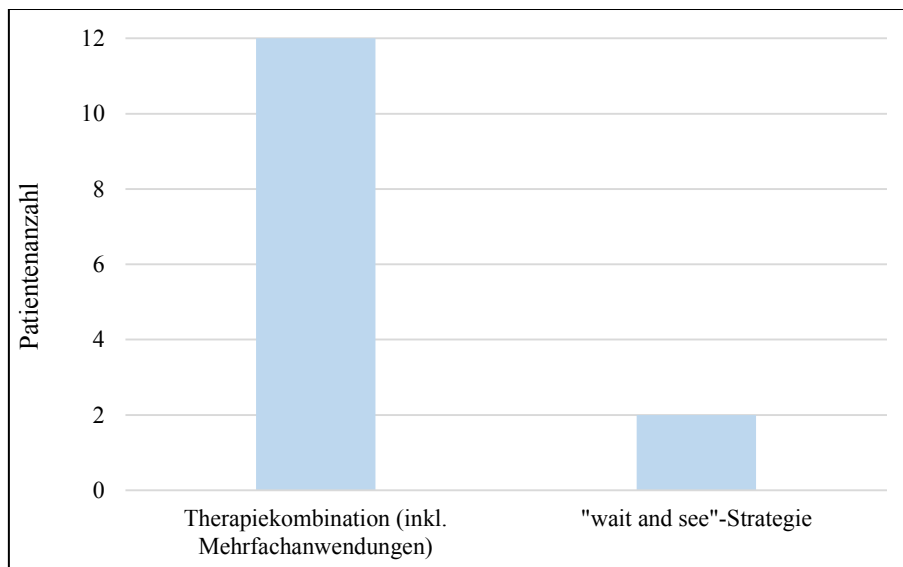


Abbildung 31: Therapien von lymphatischen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg und alio loco

### **4.2.3 Arterio-venöse Malformationen und arterio-venöse Fisteln**

In der durchgeführten Analyse hatten zehn Patienten eine Hochfluss-Läsion. Hiervon hatten sieben Patienten eine arterio-venöse Malformation (AVM) und drei Patienten eine arterio-venöse Fistel (AVF).

Die AVM wurde bei zwei Patienten bereits kurz nach der Geburt diagnostiziert. Bei einem Patienten mit AVF erfolgte die Diagnose hingegen während der Pubertät und bei einem weiteren im 33. Lebensjahr. Von insgesamt sechs der zehn Patienten lässt sich keine Aussage zum Alter bei Erstdiagnose treffen. Die Erstvorstellung an der Marburger HNO-Klinik erfolgte zwischen der ersten Lebenswoche und 56. Lebensjahr, wobei neun von zehn Patienten älter als 20 Jahre alt waren.

#### **4.2.3.1 Lokalisation der arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln**

Insgesamt traten AVM und AVF sowohl von der Geschlechterverteilung als auch von ihrer bevorzugten Gesichtsseite gleichmäßig verteilt auf. Auf der rechten Seite waren AVM bei zwei weiblichen und bei einem männlichen Patienten vorhanden. Die linke Seite war sowohl bei zwei männlichen als auch zwei weiblichen Patienten betroffen. Bei dem männlichen Patienten mit AVF waren diese einmal links und einmal rechts lokalisiert. Bei einer weiblichen Patientin mit einer intra- und periorbitalen sowie intrakraniellen AVF trat der periorbitale Anteil beidseits auf.

Insgesamt breitete sich die Malformation -jeweils bei einer AVM und einer AVF- neben intra- und periorbital auch intrakraniell aus (Abb. 32).



Abbildung 32: Arterio-venöse Malformation rechts intra- und periorbital sowie intrakraniell

Es kommen aber auch zwei Fälle bei AVM und ein Fall bei AVF mit einer alleinigen intra- und periorbitalen Manifestation vor (Abb. 33).



Abbildung 33: AV-Fistel rechts intra- und periorbital

Der dritte Patient mit AVF hatte neben dem intraorbitalen auch einen intrakraniellen Befall. In zwei Fällen lag eine rein periorbitale und bei zwei anderen eine rein intraorbitale AVM mit extraorbitalen Anteilen vor (Abb. 34).

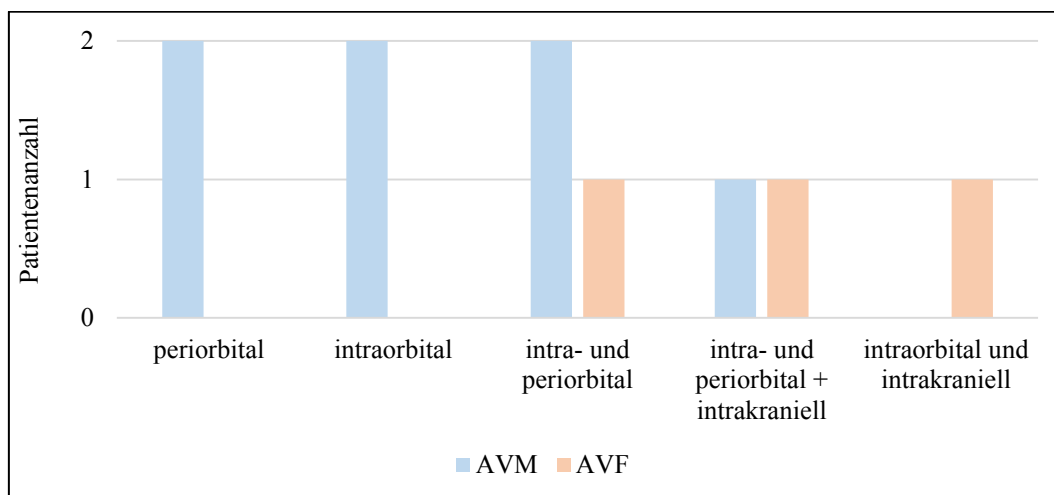


Abbildung 34: Lokalisation der AVM/AVF

Fünf der Patienten mit AVM und zwei Patienten mit AVF zeigten auch außerhalb der Orbita befindliche Malformationen. Jedoch erstreckten sich diese zwar sehr massiv, aber nur im Kopfbereich.

#### 4.2.3.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln

Insgesamt traten bei acht Patienten, wobei fünf Patienten eine AVM und drei Patienten eine AVF hatten, 35-mal 14 verschiedene Symptome bzw. ophthalmologische Befunde im Bereich der Orbita auf. Mit 20 % war die Visusminderung (inklusive Amblyopie) die am häufigsten zu beobachtende ophthalmologische Störung durch eine AVM/AVF. 11,4 % der Fälle klagten über eine Protrusio bulbi. In 8,6 % der visuellen Störungen traten eine Ptosis, Ametropie, Schmerzen



und Schwellungen auf. Die Anisokorie, Gefäßveränderungen (z.B. der Tortuositas vasorum retinae), rezidivierende Blutungen und die Epiphora waren mit 5,7 % ebenfalls zu beobachten. 2,9 % der bei AVM/AVF auftretenden Symptome oder ophthalmologischen Befunde sind Diplopie, Chemosis, Tensioerhöhung und Trichiasis (Abb. 35).

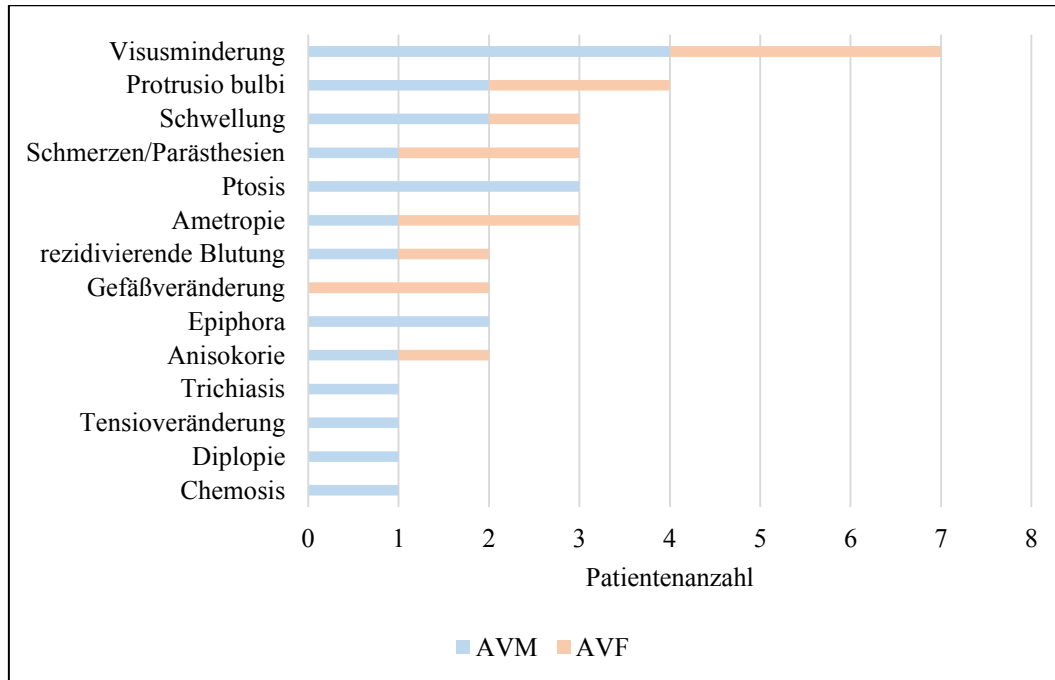


Abbildung 35: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit AVM/AVF

Von den acht Fällen mit ophthalmologischen Beeinträchtigungen (Tab. 7) kam es bis auf die zwei periorbital gelegenen AVM bei allen Manifestationsformen zu visuellen Störungen. Die häufigste ophthalmologische Störung bei AVM/AVF war eine Visusminderung in sieben von acht Fällen, wobei drei Patienten sogar eine Amblyopie aufwiesen. Diese war bis bei Patienten mit einer intraorbitalen AVM-Beteiligung diagnostiziert worden. Bei zwei Patienten lag eine rein intraorbitale Manifestation vor. Bei einem anderen Patienten war zusätzlich eine periorbitale und intrakranielle Ausbreitung der AVM zu beobachten.

Ein weiteres visuelles Symptom, welches durch die AVM/AVF verursacht wurde, ist die Protrusio bulbi, welche in vier von acht Fällen auftrat. Dabei war sie zu gleichen Teilen bei den AVM wie bei den AVF zu finden. In allen vier Fällen lagen intraorbitale Anteile vor. In den zwei Fällen mit AVF kamen auch jeweils intrakranielle sowie zusätzlich auch einmalig beidseits bestehende periorbitale Manifestationen vor. Bei der AVM war in einem Fall ausschließlich eine intraorbitale und in dem anderen Fall zusätzliche auch eine periorbitale Beteiligung der Malformation vorhanden.

Eine Ptosis lag bei drei Patienten mit AVM vor. Bei einer Patientin mit einer intraorbitalen Manifestation wurde bereits im Alter von zwei Jahren eine Exenteratio orbitae vorgenommen,

daher ist unklar, ob die bestehende Ptosis bereits vor dem Eingriff bestanden hatte. Diese Patientin litt außerdem an einer Tränenwegsstenose, welche sich durch Epiphora zeigte (eine von insgesamt zwei Fällen). Außerdem zeigt sich postoperativ eine ausgeprägte Trichiasis. Die anderen beiden Patienten mit Ptosis hatten hingegen eine intra- und periorbitale Ausbreitung der AVM.

Bei drei AVM- und einem AVF-Patienten waren die Auswirkungen der Raumforderung auf das Gesicht und auf die Augenstellung deutlich als Asymmetrie und Schwellungen zu erkennen. Dabei waren besonders die Patienten betroffen, die eine ausgeprägte periorbitale Manifestation aufwiesen. Einmalig trat eine Schwellung bei einem Patienten mit AVF (intra- und periorbital), und in zwei Fällen mit AVM auf. Einer dieser Patienten hatte initial eine peri- und später auch eine intraorbitale Ausbreitung der AVM. Der andere Patient hatte zusätzlich eine intrakranielle Manifestation.

Die ophthalmologischen Untersuchungen zeigten bei jeweils einem Patienten mit einer intra- und periorbitalen sowie intrakraniellen AVM und AVF eine Anisokorie. Der AVM-Patient mit einer Anisokorie hatte außerdem als einziger eine Chemosis sowie rezidivierende Blutungen, welche zu Sehverschlechterungen führten. Auch der AVF-Patient klagte über rezidivierende Blutungen. Insgesamt kam es auch bei anderen Patienten mit intra- und/oder peri- bzw. extraorbitalen Anteilen des Öfteren zu Blutungsereignissen. Weiterhin traten durch eine intraorbitale Beteiligung auch zweimal Gefäßveränderungen in Form einer Tortuositas vasorum retinae bzw. mäanderförmig verdickte Venen bei Patienten mit einer AVF auf.

Eine Patientin mit peri- und später auch intraorbitalen Anteilen einer AVM wies außerdem eine Diplopie beim Blick nach oben, eine Tensioerhöhung, supraorbitale Parästhesien sowie Störungen des Haarwachstums auf. Anamnestisch erlitt diese Patientin eine Fehlgeburt und leidet nebenbefundlich an einem Von-Willebrand-Syndrom. Die anderen zwei Patienten die über Parästhesien oder Schmerzen klagten, litten an einer AVF. Sie äußerten sich nebenbefundlich auch über Cephalgien und Dysästhesien an Wange, Schläfe und Extremitäten. Weiterhin gab einer dieser Patienten mit intra- und periorbitaler Manifestation seiner AVF auch Auftreibung und ein pochendes Geräusch beim Vorbeugen an. Im Kindesalter habe er einen Sturz auf die entsprechende Gesichtshälfte ohne Fraktur erlitten. Beide Patienten mit dieser AVF haben nebenbefundlich einen leichten Refraktionsfehler (Ametropie).

#### **4.2.3.3 Diagnostik von arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln**

Bildgebende diagnostische Maßnahmen, welche die klinisch-ophthalmologischen Symptome abklärten, wurden bei sieben von zehn Patienten veranlasst. Bei einem Patienten wurde aufgrund seiner eindeutig ausschließlich periorbital auf dem Lid befindlichen AVM keine weitere bildgebende Diagnostik durchgeführt. In zwei anderen Fällen von AVM ließ sich die Diagnostik

aus der Akte leider nicht entnehmen. Bei sechs Patienten wurde eine MRT-Aufnahme veranlasst. Bei drei dieser sechs Patienten wurde vorab zusätzlich eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Dabei waren zwei dieser Fälle Patienten mit einer AVF. Eine CT-Aufnahme wurde bei drei Patienten durchgeführt, wobei sich dadurch eine intraorbitale und intrakranielle Ausbreitung bestätigte. Eine CT-gesteuerte Angiographie erfolgte bei zwei der an einer visuellen Störung leidenden Patienten. Besonders bei Patienten mit dem klinischen Verdacht einer intrakraniellen Beteiligung waren sowohl MRT-, CT- und angiographische Aufnahmen notwendig.

#### 4.2.3.4 Therapien der Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln

Abhängig vom individuellen Schweregrad der ophthalmologischen Störungen wurden bei nahezu allen Patienten mit einer AVM (acht von zehn) verschiedenste „aktive“ Therapien an der Marburger HNO-Klinik eingeleitet. Insgesamt hatten neun von zehn Patienten entweder alio loco oder an der Marburger HNO-Klinik eine Therapie erhalten. Jeweils 50 % der AVM-Patienten wurden mit einer Embolisation bzw. mittels eines operativen Eingriffes versorgt, wobei in vier Fällen beide Therapieformen kombiniert angewandt wurden. Die übrigen Therapieoptionen wurden jeweils einmalig zur Therapieoptimierung hinzugezogen (Interferon-, Kortikosteroid-, Lasertherapie sowie Radiatio). Einmalig wurden multiple Teilsklerosierungen als alleinige Therapievariante bei einem Patienten mit intra- und periorbitaler AVM verwendet. Außerdem wurde bei einer periorbitalen AVM eine Kryotherapie angewandt (Abb. 36).

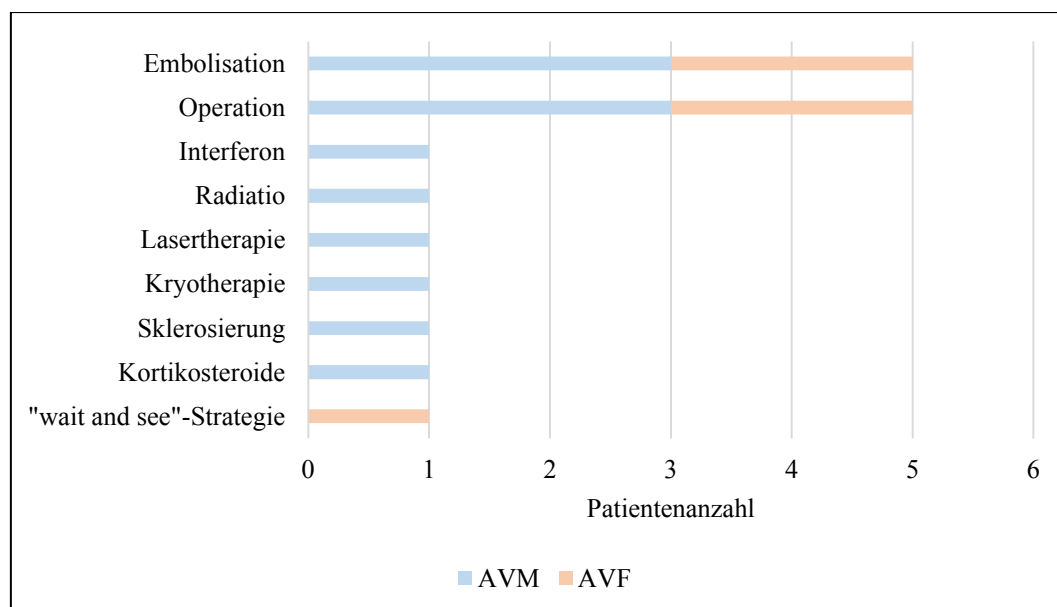


Abbildung 36: Therapien von AVM/AVF an der HNO-Klinik Marburg

Insgesamt wurde die Hälfte der zehn Patienten in anderen Kliniken vorbehandelt, bevor sie die Marburger HNO-Klinik aufsuchten. Drei von ihnen hatten sich bereits alio loco einer Operation unterzogen (exklusive einer Unterkiefer-Teilresektion).

Nur einer der insgesamt drei Patienten mit AVF erhielt auswärts eine konventionell-chirurgische Therapie sowie multiple Embolisationen. Dieser Patient hatte neben einer intra- auch eine beidseitige periorbitale Manifestation. Aufgrund seiner intrakraniellen Ausbreitung der AVF musste er sich an der Marburger HNO-Klinik einen ventrikulo-peritonealen Shunt einsetzen lassen, weil ein erhöhter intrazerebraler Druck vorlag. Zusätzlich erhielt er eine Ligatur der Arteria carotis externa sowie interna –wobei die Arteria carotis externa reanastomosiert werden musste. Weiterhin erfolgten mehrere Embolisationen sowie eine operative Teilausschaltung der Dura-/AV-Fistel mittels Kraniotomie, was zu einer deutlichen Blutfluss- und Volumenreduktion führte.

Einer dieser voroperierten Patienten mit einer intra- und periorbitalen AVM ließ u.a. eine operative Ligatur der Arteria carotis externa durchführen, welche jedoch durch multiple Teilsklerosierungen an der Marburger HNO-Klinik ergänzt werden musste.

Ein Patient besaß eine peri- und später auch intraorbitale AVM. Dieser erhielt zusätzlich einen Therapieversuch mit Thalidomid, der wegen Parästhesien jedoch frühzeitig abgebrochen werden musste. An der Marburger HNO-Klinik wurde eine chirurgische Ligatur der intra- und supraorbitalen Venenkonvolute vorgenommen sowie eine angiographische Embolisation ergänzt.

Ein weiterer Patient wurde an seiner intraorbitalen AVM bereits in frühester Kindheit unter anderem mittels Kortikosteroiden behandelt, allerdings mussten eine Exenteratio orbitae im zweiten Lebensjahr, Lasertherapien, Operationen sowie multiple Embolisationen folgen. An der Marburger HNO-Klinik wurden dann multiple Embolisationen sowie anschließend eine Kombination aus einer chirurgischen Resektion und einer Lasertherapie (Oberlidplastik) durchgeführt.

Bei einem Patienten mit intra-, periorbitaler und intrakranieller AVM fehlten entsprechende Akteneinträge bezüglich der Therapie an der Marburger HNO-Klinik. Er hatte aber alio loco eine konventionell-chirurgische Therapie seiner extraorbitalen Manifestationen inklusive ventrikulo-peritonealen Shunt erhalten.

Damit erfolgten zusammenfassend bei insgesamt drei von fünf auswärts behandelten Patienten konventionell-chirurgische Eingriffe sowie multiple Embolisationen. Zweimal wurden Laserbehandlungen ergänzend eingesetzt. Außerdem kamen jeweils einmal auch Kortikosteroid- und Thalidomidtherapien zum Einsatz (Abb. 37).

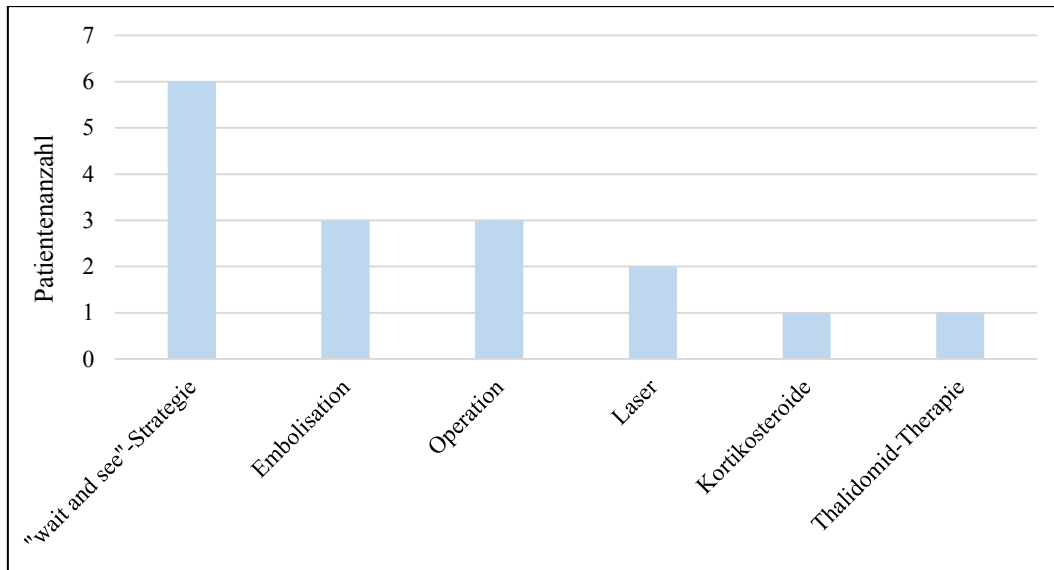


Abbildung 37: Therapien von AVM/AVF alio loco

Ein Patient suchte die Marburger HNO-Klinik erstmals wegen neu aufgetretener Symptome auf. Diagnostisch stellte sich eine intra- und periorbitale sowie intrakranielle AVF heraus. Da die Vorstellung erst am Ende des Untersuchungsintervalls erfolgte, konnte nur eine „wait and see“-Strategie vernommen werden.

Neben den drei voroperierten Fällen gab es drei weitere Patienten an der Marburger HNO-Klinik, die einen konventionell-chirurgischen Eingriff erhielten. Einer dieser Patienten hatte bereits frustrane Kortikosteroid- und Interferontherapien sowie eine 1968 erfolgte Kobaltbestrahlung an der Marburger HNO-Klinik erlebt. Er hatte ein enukliertes Auge und wünschte eine periorbitale und buccale Volumenreduktion sowie eine knochenverankerte Epithese im Bereich der Orbita.

Eine symptomfreie und bisher nicht therapierte Patientin mit einer periorbital befindlichen AVM wurde mittels Embolisation behandelt. Auch der andere nicht vorbehandelte Patient wurde auf diese Weise therapiert. Wegen seiner intraorbitalen und intrakraniellen Beteiligung der AVF war bei diesem Patienten außerdem eine laterale Orbitotomie sowie eine Ligatur der Arteria ophthalmica superior nötig.

Ein Säugling mit einer periorbitalen AVM am lateralen Augenwinkel wurde an der Marburger HNO-Klinik erstmals mittels einer Kryotherapie behandelt. Dabei kam es zu einem erfolgreichen Wachstumsstopp (Tab. 8). Es muss kritisch hinterfragt werden, ob es sich hierbei tatsächlich um eine AVM handelte oder ob hier möglicherweise ein Hämangiom vorlag.

Zusammenfassend musste zur effektiven Behandlung von AVM/AVF in sechs von acht Fällen eine Therapiekombination vorgenommen werden. Lediglich eine periorbitale auf das Oberlid beschränkte AVM konnte zufriedenstellend mit einer einmaligen Embolisation therapiert werden.

Die zweite Monotherapie erfolgte bei dem jungen Säugling, welches mittels Kryotherapie behandelt wurde (Abb. 38).

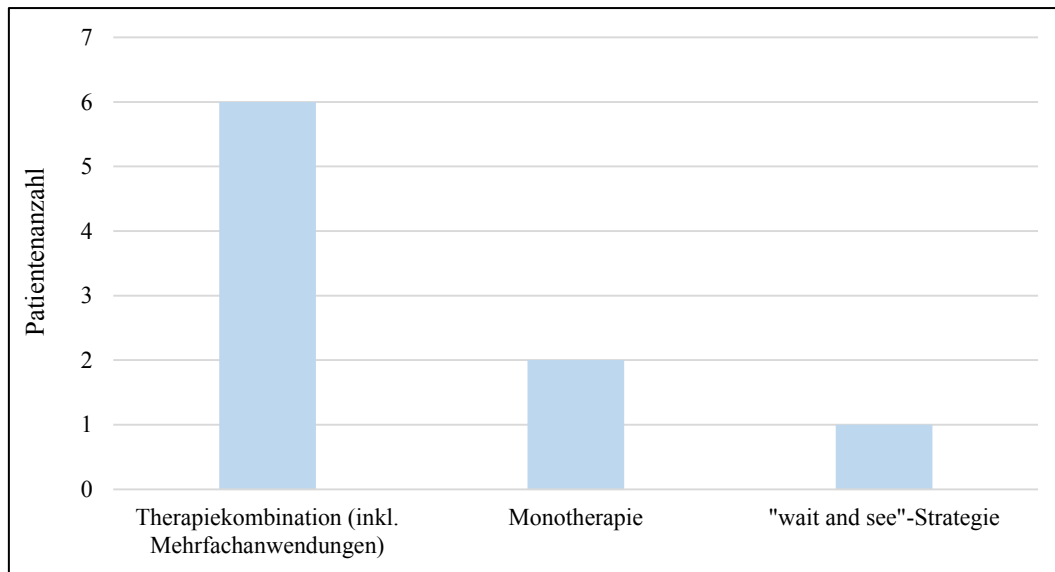


Abbildung 38: Therapien von AVM/AVF an der HNO-Klinik Marburg und alio loco

#### 4.2.4 Komplexe vaskuläre Malformationen

In diese Analyse wurden insgesamt vier Patienten mit einer komplexen vaskulären Malformation eingeschlossen, wobei bei zwei weiblichen Patienten ein Sturge-Weber-Syndrom (SWS) und bei zwei männlichen Patienten ein Wyburn-Mason-Syndrom (WMS) vorlag. Bei den beiden Patienten mit einem WMS war in einem Fall das linke, in dem anderen Fall das rechte Auge betroffen. Beim SWS hingegen lag bei beiden Patienten eine linksseitige Beteiligung vor. Bei einem Patienten mit dem WMS und bei beiden Patientinnen mit SWS wurden die Malformationen bereits bei Geburt festgestellt.

Die genaueren Lokalisationen bei den komplexen vaskulären Malformationen sind entsprechend ihrer Definitionen zu finden. Bei allen vier Patienten dieser Art lagen die Malformationen neben intra- auch periorbital sowie intrakraniell vor.

##### 4.2.4.1 Sturge-Weber-Syndrom

Bei beiden SWS-Patienten war postnatal eine Veränderung im Gesicht erkennbar. Mit Beginn der Pubertät zeigte das SWS bei einer Patientin ein progredientes Wachstum. Während der Graviditäten sei noch einmal eine wesentliche Progredienz beobachtet worden. Im Alter von 25 Jahren konnte die Erstdiagnose ihrer Erkrankung sichergestellt werden. Mit 49 Jahren wurde die

Patientin in der Marburger HNO-Klinik vorstellig. Die andere SWS-Patientin stellte sich mit 66 Jahren in der Marburger HNO-Klinik vor (Abb. 39). Der Zeitraum der Erstdiagnose ist aus den Akteneinträgen jedoch nicht eruierbar.



Abbildung 39: Sturge-Weber-Syndrom links

#### **4.2.4.1.1 Lokalisation des Sturge-Weber-Syndroms**

Bei beiden Patientinnen zeigten sich neben der intraorbitalen zusätzlich auch intrakranielle sowie kutane Beteiligungen der vaskulären Malformation. Beide Patientinnen hatten eine linksseitige intraorbitale Manifestation. Die kutanen Ausprägungen waren deutlich über der gesamten linken Gesichtshälfte zu sehen. Bei der einen Patientin verlief diese vom lateralen Augenwinkel in den kraniofazialen, insbesondere in den Wangenbereich hinein. Bei der anderen Patientin erstreckte sich die Malformation in ihrer kutanen Ausprägung über die Gesichtsnerven des Nervus ophthalmicus bis zum Nervus maxillaris und zum Nervus trigeminus (V1 bis V2).

#### **4.2.4.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom**

Aufgrund von fehlenden Angaben lässt sich nur etwas über die visuellen Beeinträchtigungen bei der 49 Jahre alten Patientin berichten. Es bestanden eine leichte Visusminderung (LA 0,7), eine Chemosis und rezidivierende Blutungen sowie unspezifische Gesichtsfeldausfälle von 30 %, am ehesten durch eine Lidfehlstellung bedingt. Nebenbefundlich hatte die Patientin ein Glaukom beidseits (Abb. 40).

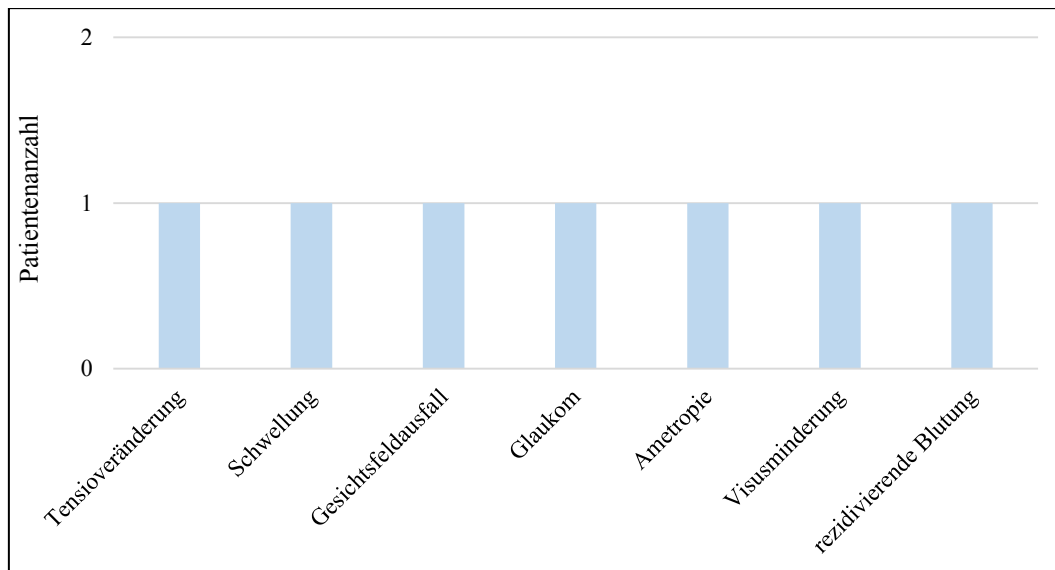


Abbildung 40: Symptome und ophthalmologische Befunde einer Patientin mit SWS

#### 4.2.4.1.3 Diagnostik des Sturge-Weber-Syndroms

Aufgrund des fehlenden Akteneintrages lässt sich nur zu einer Patientin entsprechende diagnostische Schritte nachvollziehen. So wurde eine MRT-Aufnahme durchgeführt, die u.a. einen massiv erweiterten Musculus masseter darstellte. Eine CT-Angiographie zeigte zusätzlich die Mitbeteiligung an der Orbitaunterkante und des Kiefergelenks. Sonographisch bildete sich ein starker Flow im lateralen Augenwinkel links ab.

#### 4.2.4.1.4 Therapien der Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom

Nachdem die Patientin bereits mit 18 Jahren eine oberflächliche Radiatio der vaskulären Malformation ohne sichtlichen Erfolg gehabt hatte, begann man 21 Jahre später eine Östrogentherapie, welche jedoch wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste. Neun Jahre später unternahm man dann mehrfache Embolisationstherapien. Dabei trat ein –zum Teil reversibler– Insult auf, welcher zu einer Hemiparese rechts, Sprachverlust und Gedächtnisverlust führte. Nach 22 Jahren stellte sich die Patientin aufgrund von schwer stillbaren Blutungen in der Marburger HNO-Klinik vor. Es wurde eine CT-Angiographie durchgeführt und dabei eine AV-Fistel dargestellt, welche sich am lateralen Orbitarand befand und Äste der linken Arteria ophthalmica beinhaltet. Nach mehreren Embolisationen wurde drei Monate nach der initialen Vorstellung eine Exstirpation der periorbitalen vaskulären Masse vorgenommen. Sechs Jahre nach dieser kombinierten Therapie ist die Patientin noch immer beschwerdefrei.



#### 4.2.4.2 Wyburn-Mason-Syndrom

Beide Patienten mit einem WMS waren männlich. Bei dem einen Patienten war die Erstdiagnose im Alter von vier Jahren gestellt worden, wobei die Störung orbital auf der rechten Seite lokalisiert war. Er stellte sich im Alter von 39 Jahren an der Marburger HNO-Klinik vor (Abb. 41).



Abbildung 41: Wyburn-Mason-Syndrom; Status bei jüngerem Patienten rechts

Der andere Patient stellte sich erstmals mit 54 Jahren in der Klinik vor. Bei ihm war diese Art von Malformation überwiegend auf der linken Gesichtshälfte lokalisiert (Abb. 42).



Abbildung 42: Wyburn-Mason-Syndrom; Status vor Exenteratio orbitae links

##### 4.2.4.2.1 Lokalisation des Wyburn-Mason-Syndroms

Bei beiden männlichen Patienten traten diese Malformationen in Form einer AVM intraorbital und intrakraniell sowie in dem einen Fall auf der rechten und im anderen Fall auf der linken Gesichtseite auf. Bei dem Patienten mit linksseitiger Lokalisation der kutanen und orbitalen

Manifestation erstreckte sich die AVM nach intrakraniell sowohl frontal und temporal. Auch bei dem Patienten mit rechtsseitiger Dominanz erstreckte sich die kutane Ausbreitung bis nach temporal.

#### 4.2.4.2.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Wyburn-Mason-Syndrom

Beide Patienten klagten über zahlreiche ausgeprägte ophthalmologische Störungen, wobei beide einseitig unter vollständiger Erblindung litten und eine deutlich ausgeprägte Protrusio bulbi zeigten.

Auch am anderen Auge hatte der ältere Patient eine starke Visusminderung (RA 1/50) bei ausgeprägter Optikusatrophie. Beide Patienten berichteten außerdem über rezidivierende Blutungen aus dem Angiomgebiet (Abb. 43). Beide Patienten zeigten auch schwere Nekrosen im Gesicht und am Schädel.

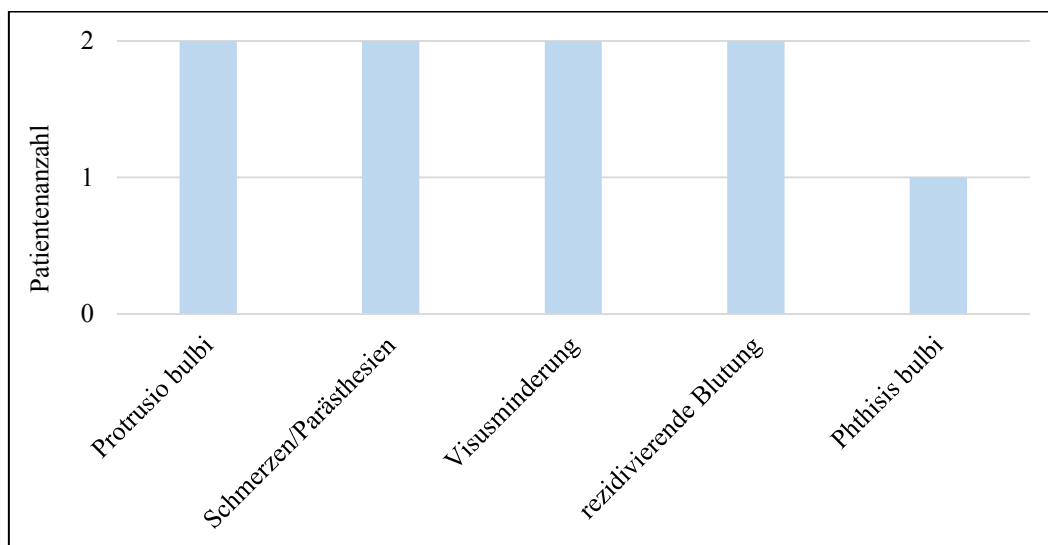


Abbildung 43: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit WMS

#### 4.2.4.2.3 Diagnostik des Wyburn-Mason-Syndroms

Intrakranielle Ausbreitungen waren bei beiden Patienten im MRT des Neurokraniums erkennbar (Abb. 44).

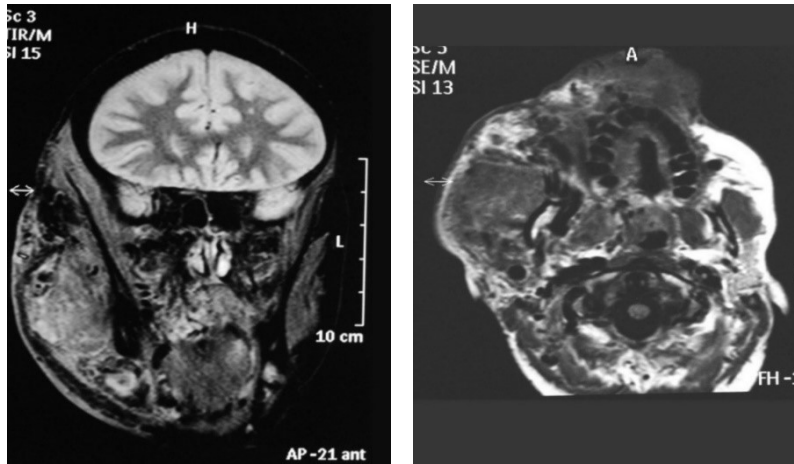


Abbildung 44: Wyburn-Mason-Syndrom; MRT vom 06.2009 (jüngerer Patient)

In der CT-Angiographie des jüngeren Patienten zeigt sich eine ausgeprägte Vaskularisierung durch malformierte Gefäße vor allem im Bereich der rechten Gesichtshälfte und des Mittelgesichtes beidseits (Abb. 45).

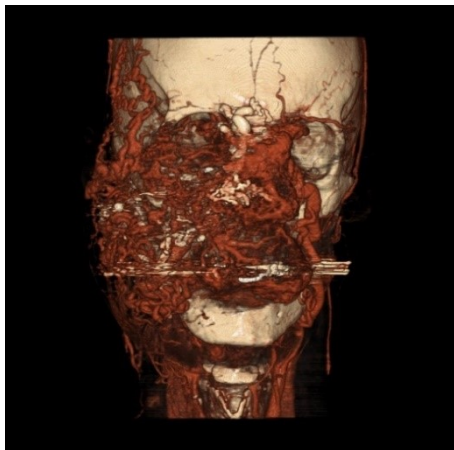


Abbildung 45: Wyburn-Mason-Syndrom; CT-Angiographie vom 15.05.2009 (jüngerer Patient)

#### 4.2.4.2.4 Therapien der Patienten mit Wyburn-Mason-Syndrom

Es wurden bei beiden Patienten multiple Embolisationen versucht. Bei dem älteren Patienten wurde außerdem eine orbitale Radiatio (02/2000) der linken Orbita unternommen, um die rezidivierenden Blutungen aus dem nasalen Orbitabereich zu minimieren. Die unkontrollierbaren Blutungsepisoden machten eine Exenteratio orbitae nach zwei Jahren notwendig. Der andere Patient erhielt vor den Embolisationen im Alter von neun Jahren bereits eine Unterbindung der Arteria carotis externa. Des Weiteren wurde um die Zeit des Untersuchungsabschlusses ein Therapieversuch mit Propranolol (08/2009) unternommen.

## **5. Diskussion**

Vaskuläre Anomalien sind Fehlbildungen des Gefäßsystems, die vorwiegend im Kopf-, Halsbereich lokalisiert sind. Der Charakter dieser vaskulären Anomalien wird vor allem durch die beteiligten Gefäßsysteme bestimmt. Nach der Klassifikation der „International Society of Vascular Anomalies“ (IVSSA) werden vaskuläre Fehlbildungen basierend auf morphologischen, klinischen und radiologischen Gesichtspunkten in Hämangiome und vaskuläre Malformationen eingeteilt. Somit besitzen sie neben den genannten Unterscheidungsmerkmalen auch eine andere Prognose. Der natürliche Wachstumsverlauf bei Hämangiomen im Vergleich zu vaskulären Malformationen ist durch die Tendenz gekennzeichnet, nach der Geburt stärker zu proliferieren und sich später spontan zurückzubilden.

### **5.1 Hämangiome**

Laut diverser Studien ist das Risiko für Mädchen drei bis fünf Mal höher als bei Jungen an Hämangiomen zu erkranken [29]. Auch in der vorliegenden Studie war das weibliche Geschlecht 3,4-mal häufiger betroffen als das männliche Geschlecht. Schwartz und Mitarbeiter fanden heraus, dass beim weiblichen Patienten auch häufiger „große“ Hämangiome auftraten [138]. Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gezeigt werden, da die untersuchte Lokalisation am Auge die Größenausdehnung mehr oder weniger vorgibt.

Blei et al. berichten von sechs Familien, bei welchen Hämangiome und vaskuläre Malformationen in verschiedenen Generationen auftraten [14]. Genetische Studien fanden als verantwortliche Ursache eine Genkopplung auf dem Chromosom 5q heraus [58]. In dieser Analyse wurde zwar keine genetische Untersuchung durchgeführt, dennoch wurde in einem Fall eine familiäre Häufung berichtet. So habe sowohl die Mutter als auch die Schwester ein Hämangiom besessen.

#### **5.1.1 Lokalisation der Hämangiome**

Hämangiome verteilen sich insgesamt sehr unregelmäßig [68]. So treten diese bevorzugt im Kopf-, Halsbereich auf [172]. Hauptsächlich finden sich Hämangiome im Haut- und Schleimhautbereich und mit weniger als 1 % kommen sie auch in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten vor [141]. In der vorliegenden Analyse traten bevorzugt intramuskuläre Hämangiome auf. Jedoch ist dies nicht eindeutig zu belegen, da nur selten bildgebende Diagnostik betrieben wurde, um die Ausdehnung innerhalb der Muskeln bestimmen zu können. Aber auch bei operativen Entnahmen (vier von 19 Fällen) wurde kein muskulärer Befall beschrieben.

Die Mehrzahl der im Augenbereich auftretenden Anomalien im Kindesalter sind Hämangiome [138]. Gawley und seine Mitarbeiter haben in einer Studie herausgefunden, dass diese bevorzugt am Oberlid vorkommen [51]. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine Oberliddominanz, denn von insgesamt 19 periorbitalen Hämangiomen wurden neun eindeutig auf dem Oberlid und nur fünf auf dem Unterlid lokalisiert. Die übrigen fünf Fälle konnten nicht eindeutig zugeordnet werden, da sie am medialen oder lateralen Augenwinkel lagen.

Wenn mehr als zehn Hämangiome bei einem Kind vorkommen, so spricht man von Hämangiomatose [68]. Zwar konnten Hämangiome in der vorliegenden Untersuchung an verschiedenen Körperstellen beobachtet werden, jedoch traf auf keinen Patienten die Definition der Hämangiomatose zu.

### **5.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Hämangiomen**

Die Inzidenz für ein infantiles Hämangiom des Augenlides bzw. der Orbita bei Neugeborenen beträgt 1 bis 2,6 % [114]. Besonders die periorbitalen Hämangiome können zu erheblichen Funktionsstörungen und zu Residuen und/oder Deformitäten führen [55]. Periorbitale Hämangiome können visuelle Beeinträchtigung dadurch verursachen, dass diese die Sehachse verlegen oder zu Okklusionen führen, welche wiederum Amblyopie, Ametropie oder Strabismus zur Folge haben [36]. So waren auch in der vorliegenden Analyse ophthalmologische Störungen besonders häufig bei periorbital gelegenen Hämangiomen zu beobachten (zehn von elf Patienten mit Symptomen und ophthalmologischen Befunden). Hierzu zählt eine Ptosis (fünf Fälle), eine Schwellung der Läsion und des umliegenden Gewebes (in vier Fällen), der Astigmatismus (in drei Fällen), Strabismus und die Ametropie (in jeweils zwei Fällen). Die Protrusio bulbi und das Kolobom traten einmalig bei einem periorbitalen Hämangiom auf. Möglicherweise sind diese beiden visuellen Störungen bei dem periorbitalen Hämangiom unabhängig entstanden.

Intraorbitale Hämangiome mit retrobulbären Anteilen können eine Ptosis und/oder eine Neuropathie des Nervus opticus auslösen [36]. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Ptosis jedoch nicht bei intraorbitalen, sondern fünfmal bei rein periorbitalen Hämangiomen diagnostiziert. Bei intra- und periorbitalen Hämangiomen war hingegen ein Lagophthalmus erkennbar. Jedoch stimmen die beiden Studien mit der Kompression des Nervus opticus bei Hämangiomen mit intraorbitalen Anteilen überein (einer von elf Patienten mit Symptomen oder ophthalmologischen Befunden).

Laut Robb et al. sind 12 % aller Hämangiome mit besonders schwerwiegenden Komplikationen assoziiert. Die Inzidenz ophthalmologischer Komplikationen liegt somit bei 46 bis 80 % [128]. Andere Studien bestätigen bei Kindern mit Hämangiomen des Augenlides und der Orbita diese hohe okuläre Komplikationsrate, wobei auch hier von einer Inzidenz zwischen 53 bis 80 %

ausgegangen wird [63]. Auch in der vorliegenden Untersuchung waren bei 50 % der Hämangiom-Patienten ophthalmologische Störungen zu beobachten. Tatsächlich berichteten bereits mehrere Studien sogar von einer Amblyopie-Risikorate bei Vorliegen eines Hämangioms von 43 bis 60 %. Stigmar et al. stellten fest, dass besonders bei Kindern eine Amblyopie zu beobachten ist [145]. Die Amblyopie kann Folge eines asymmetrischen Refraktionsfehlers (Anisometropie), eines Strabismus oder einer Deprivation/Ptosis sein [128]. Eine Amblyopie trat in der vorliegenden Untersuchung nicht auf.

Mit einem Astigmatismus ist bei über 20 bis 46 % der Patienten zu rechnen, wenn ein Hämangiom am oder im Auge auftritt [63]. Der Astigmatismus steht am wahrscheinlichsten mit dem Druck der Läsion auf den anterioren Abschnitt des Auges bei Säuglingen im Zusammenhang [128]. Auch in dieser vorliegenden Analyse litten insgesamt drei Patienten mit einem peri- bzw. supraorbitalen Hämangiom an einem Astigmatismus.

In einer Studie von Stigmar et al. konnte gezeigt werden, dass Hämangiome einen geringen Einfluss auf den Visus hatten, wenn diese die Augenlidkante nur zu einem Drittel bedeckten [145]. Dies könnte ein Grund sein, warum in der vorliegenden Untersuchung bei den Patienten mit Hämangiomen bisher keine Visusminderung beobachtet wurde, da in keinem der Fälle mehr als ein Drittel der Lidkante bedeckt waren. Des Weiteren konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass das Risiko einer anisometriebedingten Amblyopie am größten ist, wenn Hämangiome lokal begrenzt und voluminös sind [145]. Hämangiome, die einen Durchmesser kleiner als einen Zentimeter haben, stehen nicht mit Anisometrie oder okklusionsbedingter Amblyopie im Zusammenhang. Diese kleinen Hämangiome müssen daher nicht unbedingt behandelt, aber stetig in ihrer Größenentwicklung kontrolliert werden. Die Studie von Schwartz et al. verdeutlicht, dass große ( $> 1$  cm), diffus verteilte Hämangiome, welche das Augenlid und/oder die Augenhöhle betreffen, in 75 % der Fälle zu einer Amblyopie führen. Außerdem zeigte die Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Hämangioms und der Amblyopiewahrscheinlichkeit. So haben nasal gelegene Hämangiome ein höheres Risiko Amblyopie zu verursachen, als temporal gelegene [138]. In der vorliegenden Analyse wurde zwar bei einem eindeutig nasal/medial befindlichen Hämangiom (einer von drei) eine Protrusio bulbi diagnostiziert, jedoch nicht ausgeprägter als bei lateral befindlichen. Dort trat hingegen ein inkompletter Lidschluss bei einem intra- und periorbital gelegenen Hämangiom auf (einer von zwei). Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass alle intra- oder periorbitalen Hämangiome, welche durch Exophthalmus oder einer Augenfehlstellung imponieren, auch eine Amblyopie auslösen können [138].

Neben diesen funktionellen Ausfällen kann es besonders im Gesichtsbereich zu ästhetischen Entstellungen kommen, die zu psychischen Problemen führen. Insbesondere bei jungen Patienten ist auch an die Psyche der Eltern zu denken. Tanner et al. untersuchten das Auftreten von

elterlicher Angst bei Kindern, die ein faziales Hämangiom von über einem Zentimeter Durchmesser hatten. Die Eltern zeigten besonders während der Wachstumsphase Zweifel, Angst und Trauer und betonten die Wichtigkeit von Unterstützung und Beratung. Pädiatrische Psychologen nehmen somit einen relevanten Stellenwert in der Betreuung dieser Familien ein [156]. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt. In Einzelfällen ist eine psychologische Anbindung daher sinnvoll. So hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass sich die psychischen Belastungen deutlich reduzierten, wenn das Hämangiom durch eine Behandlung erfolgreich verkleinert werden konnte [159].

Rund 50 % der Hämangiome sind auch noch während der Grundschulzeit vorhanden. Selbst wenn es zu Rückbildungen kommt, so sind bei 20 bis 40 % der Kinder weiterhin noch Veränderungen der Haut erkennbar [41]. Bei diesen verbleibenden Veränderungen kann es sich um epidermale Atrophien, Teleangiektasien, Hypopigmentierungen und Fältchen handeln. Wenn Hämangiome das Unterhautfettgewebe betreffen, dann kann es zu einem bindegewebsartigen Residualzustand kommen, indem sich Endothelzellen zu einem Grundgerüst –dem sogenannten Fibrous Fatty Tissue– zusammenfügen, welcher eventuell chirurgisch entfernt werden sollte [166].

### **5.1.3 Diagnostik von Hämangiomen**

Um die Diagnose eines Hämangioms stellen zu können, sollte man sich den Verlauf und den klinischen Befund vergegenwärtigen. Hilfreich dabei sind Fotodokumentationen und Messungen. Dadurch wird eine Abschätzung möglich, wann eine ausführliche Diagnostik notwendig wird. Denn nur bei großen, multiplen oder subkutanen Hämangiomen sollte man eine intensivere Diagnostik betreiben. In der vorliegenden Analyse wurde eine fotodokumentarische Messung bei vielen Patienten als Kontroll- und Vergleichsmöglichkeit durchgeführt. Um die Tiefenausdehnung feststellen zu können, ist eine (möglichst dreidimensionale) Sonographie hilfreich [68]. Diese wurde bei einem der Untersuchten mit beidseitigem Lidbefall durchgeführt, um eine ausgedehnte subkutane Verbindung dieser Läsion ausschließen zu können. Bei zwei Patienten erfolgte eine MRT-Aufnahme. Dabei war bei einem Patient, welcher ein MRT erhielt, der Verdacht auf ein Sturge-Weber-Syndrom gestellt wurden. Zusätzlich wurden entsprechende augenärztliche Konsile durchgeführt, um die Symptome, die Lokalisation und die bestmögliche Therapie ausfindig zu machen [184].

### **5.1.4 Therapien der Patienten mit Hämangiomen**

Die Behandlung von Hämangiomen hängt von mehreren Faktoren ab. Die wichtigsten Behandlungsindikationen sind lebensbedrohliche, funktionell-beeinträchtigende oder komplikationsträchtige Hämangiome. Daraus ergibt sich eine besondere Beobachtung der Lokalisation, des Wachstumsverhaltens sowie drohender Komplikationen [69]. Eine Therapie ist

indiziert, wenn es zu Verlegung der Atemwege, zur Verlagerung der Visusachse bzw. zu einer Obstruktion im Mund-Rachenbereich kommt oder wenn eine bilaterale Hörminderung eintritt. Weitere Therapieindikationen sind Blutungen, Ulzerationen und Gesichtsentstellungen [96]. Das Ziel muss sein, die Läsion zum Schrumpfen zu bringen, um die Pupillenokklusion und/oder den Druck auf die Orbita zu nehmen, um einen Visusverlust zu vermeiden. Die Behandlung soll also die Größe des Hämangioms reduzieren, um die Anisometropie und die Amblyopie zu verhindern. Deshalb ist es wichtig Patienten zu kontrollieren, bei denen eine Pupillenokklusion behandelt oder vermieden werden könnte [139].

Man geht davon aus, dass 10 bis 20 % der Hämangiom-Patienten eine Behandlung benötigen [166]. Anders als in der Studie von Waner et al., die über eine „aktive“ Therapie von nur 20 % der Patienten mit Hämangiomen berichten, erhielten in der vorliegenden Untersuchung an der Marburger HNO-Klinik 59,1 % der Patienten eine „aktive“ Behandlung entweder mit Laser (31,8 %), Kortikosteroiden (22,7 %) oder konventionell-chirurgischen Eingriffen (18,2 %). Bei neun von 22 Patienten der Patienten wurde eine „wait and see“-Strategie verfolgt. Dabei ist hervorzuheben, dass es sich bei den 20 % von Waner et al. um Hämangiome des gesamten Kopf-, Halsbereiches handelte und in der vorliegenden Analyse ausschließlich Patienten mit hochrisikoreichen intra- und/oder periorbitalen Hämangiomen analysiert wurden und es sich bei Patienten einer Uniklinik um ein selektives Patientengut handelt.

Insgesamt gilt entsprechend der Anzahl, der Ausdehnung und des Wachstumsverhaltens des Hämangioms eine optimale Therapie zu empfehlen. Die Therapie der Wahl bei behandlungsbedürftigen Hämangiomen ist heutzutage der Betablocker Propranolol [88]. Aber in manchen Fällen kann die Tendenz zur eigenständigen Involution abgewartet werden, solange die Hämangiome nicht symptomatisch sind, wie es häufig bei periorbitalen Hämangiomen der Fall ist. Diese „wait and see“-Strategie kann also angewendet werden, wenn asymptomatische Hämangiome nicht oder nur sehr gering proliferieren [36]. Deshalb müssen Eltern hinsichtlich der Therapie von Hämangiomen entsprechend darauf hingewiesen werden, dass das Ziel der Behandlung die frühzeitige Induktion der in späteren Lebensmonaten und -jahren ohnehin einsetzenden Spontaninvolution der Hämangiome ist. Außerdem kann eine Wiederholung der Therapie erforderlich werden. Diese ist problemlos möglich, falls neue Kapillarsprossungen in Randbezirken oder in behandelten Arealen auftreten [7].

#### **5.1.4.1 Propranolol-Therapie**

2008 berichten Léauté-Labrèze und Mitarbeiter erstmals über die therapeutische Verwendung von Propranolol zur Behandlung von ausgedehnten Hämangiomen im Gesichtsbereich mit bemerkenswerten Ergebnissen [88]. Auch andere Autoren bestätigten diese positiven Auswirkungen des Propranolols auf kompliziert verlaufende Hämangiome [94]. Die erste



publizierte kontrollierte Studie wurde 2011 von Hogeling et al. mit 40 Probanden durchgeführt. In dieser Studie werden die gute Wirksamkeit und die relativ geringen Nebenwirkungen bestätigt [70]. In anderen Fallstudien konnte die Wirksamkeit von Propranolol auch bei lebensbedrohlich obstruierenden, wie z.B. den subglottischen Hämangiomen gezeigt werden [160]. Propranolol zeigt ebenfalls einen guten Anwendungserfolg bei proliferierenden Hämangiomen, bei ausgedehnten segmentalen Hämangiomen und bei komplizierten, wie beispielsweise ulzerierenden Hämangiomen [129]. Somit ist Propranolol bei behandlungsbedürftigen Hämangiomen mittlerweile Therapie der ersten Wahl [5], obwohl Propranolol bis 2014 ein „off-label-use“ Medikament in der Behandlung von Hämangiomen darstellte [36]. Daher mussten die Patienten über die „off-Label“-Anwendung aufgeklärt werden, da durchaus schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können. Seit September 2014 ist nun eine neue Form von systemischem Propranolol (Hemangiol®) in Deutschland auf dem Markt. In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie erhielten die Patienten in 56 Zentren Propranolol über drei bis sechs Monate oder wurden ausschließlich mit Placebo behandelt. Dabei zeigten 88 % der behandelten Säuglinge nach fünf Wochen eine signifikante Besserung der Hämangiome im Vergleich zum Studienbeginn [186].

Propranolol ist ein nichtselektiver  $\beta$ -adrenerger Antagonist, der sowohl  $\beta_1$ - als auch  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren in gleicher Affinität hemmen kann. Somit eignet sich die Substanz zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen, tachykarden Herzrhythmusstörungen, essenziellem Tremor und zur Migräneprophylaxe. Für diese Erkrankungen ist Propranolol zugelassen [101]. Bei der Hämangiom-Behandlung wirkt Propranolol auf drei pharmakologischen Ebenen. Zunächst kommt es nach ein bis drei Tagen durch die Stickstoffmonoxid-Freisetzung aufgrund der dadurch initiierten Vasokonstriktion zu einer Aufhellung der Oberfläche des Hämangioms [146]. Später folgt ein Wachstumsstopp des Hämangioms, indem proangiogene Signale wie Wachstumsfaktoren, z.B. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), durch Hemmung der Genexpression blockiert werden [88]. Außerdem kommt es durch eine Apoptose-induzierte  $\beta$ -Rezeptorblockade der kapillären Endothelzellen zu dem gewünschten Langzeiteffekt sowie zur Regression des Hämangioms [143].

Die Zieldosis von 2 bis 3 mg/kg KG/Tag sollte in zwei bis vier Einzeldosen postprandial gegeben werden [185]. Eine orale Therapie mit Propranolol in aufsteigender Dosierung ist unter Blutdruck- und Blutzuckerkontrollen einzuleiten [101]. Alle vier Wochen ist die Dosis der Gewichtsentwicklung des Kindes anzupassen. Im ersten Behandlungsmonat sollte eine wöchentliche Kontrolle von Blutdruck und Blutzucker erfolgen, anschließend jede zweite Woche [101]. Denn in einer Studie an über 100 behandelten Kindern konnte bei etwa 10 % eine leichte, meist transiente Hypotension beobachtet werden, der durch eine langsamere Aufdosierung entgegnet werden kann [68]. In einer Kieler Studiengruppe konnten andere häufig beschriebene

Nebenwirkungen wie Durchfall und Erbrechen nicht beobachtet werden [186]. Die Therapie mit Propranolol dauert im Schnitt sechs Monate [68]. Eine neuere Möglichkeit der Propranolol-Anwendung ist die topische Gabe. Mittels eines Propranolol-Gels werden lokalisierte und segmentale Hämangiome am gesamten Körper behandelt. Für das Gesicht und insbesondere für den Orbitabereich sind bisher noch keine Erfahrungswerte vorhanden. Jedoch handelt es sich auch bei dieser Therapieoption um eine off-label-use-Variante [136].

Dennoch scheint der Einsatz von Propranolol bei der Behandlung problematischer Hämangiome insgesamt eine effektive und recht nebenwirkungsarme Therapievariante zu sein. Propranolol ist selbst einer intraorbitalen Steroidinjektion als Therapieoption vorzuziehen, da bei bereits eindeutig bestehenden Kompressionszeichen des Sehnervs eine durch die Injektion zusätzlich herbeigeführte intraorbitale Volumenzunahme zur Erblindung des betroffenen Auges führen kann [101]. Trotz der guten Wirksamkeit des Propranolols ist jedoch von einer Rezidivrate von bis zu 25 % auszugehen. Diese Rate hängt unter anderem davon ab, ob sich das Hämangiom noch in der Wachstumsphase befindet. So zeigen beispielsweise die segmentalen Hämangiome oftmals eine prolongierte Wachstumsphase und benötigen eine längere Behandlung [68].

Da sich diese Analyse mit einem Patientenkollektiv von 1998 bis 2009 beschäftigte, war zum Ende der Untersuchung noch kein Hämangiom-Patient mit Propranolol therapiert worden. Außerdem ist durch die Propranolol-Therapie eine fachübergreifende Anwendungsmöglichkeit entstanden, sodass viele Hämangiom-Patienten durch die Pädiatrie versorgt werden.

#### **5.1.4.2 Kortikosteroid-Therapie**

Neben der Propranolol-Therapie hat auch die Anwendung von hochdosiertem Kortikosteroid eine hohe Erfolgsrate erzielt, welches besonders für die Behandlung von schnell wachsenden Hämangiomen gilt [18]. Jedoch ist die orale Steroidtherapie bei Hämangiomen nicht mehr die Therapie der ersten Wahl, es sei denn, es liegt eine Kontraindikation für die Propranolol-Therapie vor oder es bleibt der Behandlungserfolg einer Propranolol-Therapie bei Hämangiomen aus [68]. In dem vorliegenden Patientengut der Marburger HNO-Klinik wurden zum damaligen Zeitpunkt fünf von 22 Hämangiom-Patienten mittels Kortikosteroiden versorgt.

Kortikosteroide bieten eine Option für proliferative Hämangiome, welche einen Visusverlust und eine Operation umgehen wollen [28]. O'Keefe et al. bestätigten 2003, dass auch intraläsionale Steroidinjektionen eine effektive und insgesamt nebenwirkungsarme Behandlungsoption darstellen [114]. Jedoch wurden intraläsionale Steroide besonders bei lokalisierten Hämangiomen genutzt, wohingegen orale Steroide eher bei diffusen Hämangiomen und/oder bei orbitaler Beteiligung Anwendung fanden [51].

Auch in der vorliegenden Untersuchung wurden ausschließlich orale Kortikosteroide genutzt, um eine zusätzliche Volumenbelastung beim orbital gelegenen Hämangiom zu verhindern. Insgesamt wurden Kortikosteroide in fünf Fällen verwendet, wobei in vier Fällen eine alleinige Therapie ausreichend war. Lediglich in einem Fall mit einem periorbitalen Hämangiom war anschließend ein konventionell-chirurgischer Eingriff nach bereits mehrfachen, auch alio loco versuchten Kortikosteroidgaben notwendig. Bei einem von fünf Patienten lag ein intraorbitales und retrobulbäres Hämangiom vor. Dabei konnte die Progression aufgehalten werden. Zum Abschlusszeitpunkt der Analyse befand sich der Patient daher weiterhin in Kontrolle. Die anderen Patienten hatten eine ausschließlich periorbitale Manifestation ihres Hämangioms. In dieser Analyse konnte lediglich in zwei Fällen mit Ptosis eine leichte Symptomlinderung durch die Kortikosteroidtherapie erzielt werden.

Zusammenfassend konnten gute Ergebnisse durch orale Steroide erzielt werden, wenn sie innerhalb der Proliferationsphase angewandt wurden. Somit brachten sie besonders frühe Hämangiome zu einer Regression und verhinderten Spätkomplikationen [51]. So wird das Risiko einer Pupillenokklusion verhindert [138]. Außerdem gelingt laut Weiss und Kelly sogar eine bis zu 63%-ige Risikoreduktion bei periokulär gelegenen Hämangiomen später an Astigmatismus zu erkranken [167]. So muss diskutiert werden, ob in der vorliegenden Analyse die Therapie in drei Hämangiom-Fällen mit bereits bestehendem Astigmatismus zu spät eingeleitet wurde.

Eine genaue Erklärung für die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei Hämangiomen ist noch nicht eindeutig möglich, aber die direkte Inhibition von Faktoren, die an der Vaskulogenese beteiligt sind, könnte eine wichtige Rolle spielen [78]. In einer Studie, die die Wirksamkeit von Glukokortikoiden auf Hämangiome untersuchte, wurde nachgewiesen, dass Dexamethason die Produktion von VEGF-A und damit die Vaskulogenese unterdrücken konnte. Außerdem soll Dexamethason auch Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor, Interleukin-6 und Matrix-Metalloproteinase in hämangiomgleichen Stammzellen unterdrücken können [56].

Insgesamt geht man von einer Nichtansprechrate bei der Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden von rund 30 % aus [41]. Besonders bei periokulären oder subglottischen Hämangiomen zeigten Studien bereits zu Beginn der Therapie eine sehr schnelle Ansprechrates. Zwar erzielte hochdosiertes orales Methylprednisolon (HDMP) wahrscheinlich keine besseren Ergebnisse als eine Methode mit geringeren Kortikosteroid-Dosen, dafür scheinen die Hämangiome schneller auf die Initialtherapie anzusprechen, was zu einer kürzeren Therapiedauer führen kann [161]. Außerdem sollten die Kortikosteroide langsam ausgeschlichen werden, um ein erneutes Wachstum zu vermeiden [106].

Kommt es unter der Steroidtherapie zu einem weiteren Progress, ist unverzüglich auf eine andere Therapieform, insbesondere auf die konventionelle Chirurgie auszuweichen [168]. Dies erfolgte

auch in der vorliegenden Analyse. Ein Patient benötigte nach einer oralen HDMP-Therapie einen konventionell-chirurgischen Eingriff.

Außerdem muss auf Nebenwirkungen geachtet werden. In der Studie von Uysal et al. waren aber weder während noch nach der Behandlung schwere Nebenwirkungen zu beobachten [161]. Auch in der vorliegenden Untersuchung sind keine Nebenwirkungen aufgetreten.

In anderen Studien verursachte die Verwendung von hochdosierten Kortikosteroiden beachtliche Nebenwirkungen, wie reversible Wachstumsretardierung, Immunsuppression, Adrenalinunterdrückung, Ödeme und eine Glukoseintoleranz [58]. In seltenen Fällen können auch schwere Komplikationen, wie aseptische Knochennekrose des Hüftkopfes, Hypertonie, Osteoporose und Katarakt auftreten [16]. Bei lokalen Steroidgaben kann es zu Atrophien in der Zielstruktur kommen [183]. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden und wegen der niedrigeren Ansprechraten im Vergleich zu Propranolol, sollte eine Steroidtherapie nur noch begleitend erfolgen oder wenn Propranolol allein nicht die gewünschte Regression erbringt [68].

#### **5.1.4.3 Konventionell-chirurgischer Eingriff**

Operative Eingriffe sollten bei Hämangiomen nur durchgeführt werden, wenn eine Propranolol-Therapie zu keiner Besserung führt. So ist ein chirurgischer Eingriff beispielsweise dann indiziert, wenn eine Volumenreduktion, eine Korrektur funktioneller Beeinträchtigungen oder eine Verbesserung der Ästhetik erfolgen soll [24]. In der vorliegenden Analyse war ein konventionell-chirurgisches Vorgehen als Monotherapie nur einmalig angewandt worden. In drei weiteren Fällen wurde eine Operation aufgrund funktioneller Defizite ergänzt. Bei einem Fall lag ein mangelndes Ansprechen auf eine Kortikosteroidtherapie vor. In jeweils einem Fall wurde sie während bzw. nach einer Laserbehandlung verwendet.

Die operative Technik und das Timing hängen dabei von der Lokalisation und Größe des Hämangioms und von der Rekonstruktionsnotwendigkeit umliegender Gewebsstrukturen ab. Besonders komplizierte Fälle, wie ein orbitales Hämangiom, benötigen zum Teil mehrere operative Eingriffe, um z.B. einen Strabismus zu beheben und/oder eine Augenbrauenrekonstruktion durchzuführen. Dabei ist ein frühes Management von besonders großen periokulären Hämangiomen bei fehlendem Ansprechen auf Propranolol obligatorisch, um sekundär entstehende Amblyopie etc. zu vermeiden. In einer Studie von 2003 empfehlen Slaughter et al. bei okulären adnexalen Hämangiomen eine besonders frühe operative Intervention als primäre Behandlungsoption durchzuführen. Dies gilt besonders wenn die Hämangiome ohne signifikante Mitbeteiligung der Haut auftreten, da danach keine größeren operativen

Komplikationen beobachtet werden konnten [142]. Im Allgemeinen ist es sinnvoll, falls ein operativer Eingriff notwendig ist, diesen bereits vor dem Schulalter zu beginnen, um das betroffene Kind nicht unnötigen psychischen Belastungen auszusetzen [33]. Leider kommt es bei 9 von 28 % der Fälle trotz therapeutischer Interventionen zu lokalen Rezidiven, besonders bei intramuskulären Hämangiomen des Musculus orbicularis oculi [53].

Neben der eigentlichen Hämangiombehandlung können auch sekundäre Operationen notwendig werden, um z.B. Residuen, wie das „fibrous fatty tissue“ zu beseitigen oder um zerstörtes umliegendes Gewebe zu ersetzen [169]. Selten sind perioperative Komplikationen wie Hämatome und Infektionen möglich. Zusätzliche Behandlungen mit Laser können notwendig sein, um pathologische Hautverfärbungen zu beseitigen. Auch in der vorliegenden Untersuchung war in zwei Fällen neben dem operativen Eingriff eine Laserbehandlung notwendig.

Zusammenfassend sollte das faziale Hämangiom exzidiert werden, wenn dieses Funktionsstörungen oder ernstzunehmende psychische Schäden verursacht und nicht auf Propranolol anspricht [24].

#### **5.1.4.4 Lasertherapie**

Auch das Laserverfahren ist ein therapeutisches Mittel zur Behandlung von proliferierenden periorbitalen Hämangiomen. Eine Beeinträchtigung der visuellen Funktionen ist eine absolute Indikation für eine sofortige therapeutische Intervention [36]. Basierend auf einer retrospektiven Studie mit über 200 Patienten und einer Beobachtungsdauer über 13 Jahre, wurden Lasersysteme als wichtiges therapeutisches Mittel bei proliferativen und sehr großen Hämangiomen erkannt und geschätzt [174]. Jahrelang galt der Nd:YAG-Laser hinsichtlich der Therapie fortgeschrittener, voluminöser Hämangiome als bestes Therapieverfahren [173]. Es gibt allerdings kein für alle Hämangiom-Formen geeignetes Lasersystem [168]. Außerdem hängen die Ergebnisse sehr stark von den Erfahrungen des Operators ab. Auch sind nicht alle Hämangiom-Lokalisationen, so z.B. das intraorbitale Hämangiom, mit Lasersystemen therapierbar [36].

So wurden in dieser vorliegenden Analyse nur Hämangiome, welche ausschließlich periorbital gelegen waren mit einem Laser behandelt. Von 22 Patienten wurden sieben Patienten mittels einem Nd:YAG-Laser versorgt. Dabei waren jedoch in fünf Fällen eine Mehrfachanwendung bzw. Kombinationen mit anderen Therapievarianten nötig.

Das Ziel dieser Behandlungsform ist die Vorverlagerung der natürlich zu erwartenden Involution des Hämangioms mit einhergehender Beendigung der Proliferation [168]. Damit verursachen Laser eine selektive Zerstörung von abnormal dilatierten Blutgefäßen ohne jedoch dabei die umliegende Haut zu verletzen. Man kann somit auch Teleangiektasien behandeln, die als Residuum nach einer Involution bei manchen Hämangiom-Patienten auftreten [131]. Weiterhin

können Schmerzen reduziert und auftretende Ulzerationen schneller geheilt werden [84]. Da die einzelnen Laser aber unterschiedlich stark ins Gewebe eindringen, müssen verschiedene Laser bei entsprechender Hämangiom-Ausbreitung genutzt werden. Komplexe Hämangiome, die sowohl oberflächliche als auch tieferliegende Anteile besitzen, benötigen sogar kombinierte Lasertherapien [169]. Um abschätzen zu können, ob bei einer vaskulären Läsion ausschließlich oberflächliche oder auch tiefer liegende Komponenten bestehen, ist daher eine Bildgebung unumgänglich. Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Dicke der Gefäße und der Ausdehnung des gesamten Hämangioms ist die Verwendung einer farbkodierten Duplexsonographie [44]. Insgesamt bilden die verschiedensten Lasersysteme, wie z.B. der Argon-Laser, der Gelblichtlaser, der flashlamp-pumped-pulsed-dye Laser (FPDL/Farbstofflaser) und der Neodym-dotierte Yttrium-Aluminium-Granat-(Nd:YAG-) Laser viele Möglichkeiten zur Behandlung von Hämangiomen. Dabei basieren alle Laserbehandlungen auf dem Prinzip der selektiven Fotothermolyse [131]. Dies geschieht, indem das Laserlicht von oxygeniertem Hämoglobin absorbiert wird, welches sein Absorptionsmaximum bei 577 nm hat [169]. Tan et al. kamen zu der physikalischen Erkenntnis, dass eine Differenz von acht Nanometer (von 577 nm auf 585 nm) zu einem Absorptionsverlust durch das Hämoglobin von nahezu 50 % führt. Dies bewiesen sie zunächst an einer Albino-Schweinehaut und später an Patienten mit Feuermalen [154]. Mit einer Erhöhung der Wellenlänge fällt die Absorptionsrate damit nahezu exponentiell [132]. So erreicht bei einem großen Gefäß nur ein geringer Teil des Laserlichtes das Zentrum und die Basis des Gefäßes. Dies reicht aber nicht aus, um die nötige Hitze zu erzeugen, damit eine Zerstörung des betroffenen Gefäßes erzielt wird [163]. Somit führt die geringe Eindringtiefe der Laserstrahlen lediglich zu einem oberflächlichen Verschluss der Gefäßveränderungen [87].

Achauer und Vander Kam publizierten 1989 eine Vergleichsstudie, in der sie die Effektivität eines Argonlasers mit einem Nd:YAG-Laser bei einem oberflächlichen Hämangiom verglichen. Sie stellten damals fest, dass der Argon-Laser für oberflächliche Hämangiome besser geeignet sei [2]. Der Argonlaser ist mit nur knapp 2 mm Eindringtiefe auf plane Hämangiome beschränkt [172]. 2002 konnten Loo und Mitarbeiter jedoch nachweisen, dass der Argonlaser insgesamt nur einen eingeschränkten Nutzen bei pathologisch veränderten Gefäßstrukturen hat [95].

Der Gelblichtlaser kann mit einer Wellenlänge zwischen 532 bis 585 nm nur bis zu einer durchschnittlichen Tiefe von 0,5 mm eindringen und erlaubt damit ausschließlich eine Fotokoagulation von oberflächlichen Hautläsionen [144]. Diese Wellenlänge wird ebenfalls selektiv von Hämoglobin absorbiert [171]. Eine Gelblichtlaser-Behandlung ist daher entweder besonders gut für flache Hämangiome geeignet und sollte dann möglichst früh erfolgen oder sie eignet sich für Residualzustände nach vaskulären Veränderungen durch ein involutiertes Hämangiom [166]. In einer randomisierten Studie zur Effektivität und Sicherheit der

Gelblichtlaser-Behandlung von proliferierenden Hämangiomen konnte gezeigt werden, dass initial bei mehr Kindern eine vollständige Besserung auftrat, wenn sie mit einer Lasertherapie behandelt wurden. Dennoch gab es nach einem Jahr keinen Unterschied zwischen den Kindern, die behandelt wurden und denen, die nur beobachtet wurden. Allerdings wurden bei 28 % der therapierten Patienten eine Hautatrophie und bei 45 % eine Hypopigmentierung festgestellt und dies sind Raten, die signifikant über die der nicht behandelten Gruppe liegen [8]. Die Studie wurde jedoch dahingehend kritisiert, dass sie unter Verwendung einer älteren Version des Gelblichtlasers durchgeführt wurde, der nur einen kleinen Spot mit 5 mm und keine Kühleinheit besaß [82]. Auch Witman et al. bestätigten, dass die Verwendung eines Gelblichtlasers eine signifikant höhere Komplikationsrate verursachte. So ist das Risiko, eine atrophische Narbenbildung oder eine Ulzeration zu erleiden, mit Gelblichtlaser bei der Behandlung von Hämangiomen größer als bei der von Feuermalen [179].

Landthaler et al. zeigten 1995 wiederum, dass der flashlamp-pulsed-dye-laser (FPDL/Farbstofflaser) Mittel der Wahl zur Behandlung von unkomplizierten, oberflächlichen vaskulären Tumoren und der Nd:YAG-Laser am geeignetsten bei tiefer liegenden und schnell wachsenden Hämangiomen ist [86]. Ein FDPL besitzt eine Wellenlänge von 585 nm und schafft es mit 50 % seiner Energie in ca. 0,8 mm Gewebe vorzudringen [4]. Er ist somit in seiner Eindringtiefe auf 1 bis 2 mm limitiert. Weil die Hautdicke bei Kindern im Gesicht ungefähr 0,6 mm und bei Erwachsenen 0,9 mm beträgt, ist der FPDL ideal für das Beheben von oberflächlichen, kutanen und vaskulären Läsionen geeignet [122]. Es wird eine Wiederholung der Therapie in einem Intervall von vier bis sechs Wochen empfohlen. Bis zu sechs Behandlungen könnten für eine vollständige Entfernung nötig sein [166].

Der FPDL hat sich im Vergleich zum Nd:YAG Laser als etwas effektiver in der initialen Behandlung von Hämangiomen erwiesen [126]. Jedoch kann eine FPDL-Behandlung zu Erythemen und/oder intravaskulären Koagulationen führen. Vorübergehende Nebenwirkungen wie Schwellung, Krustenbildung, Purpura und Urtikaria können bis zu sieben Tage nach der Behandlung andauern. Patienten, die eine höhere Nebenwirkungsrate aufweisen, haben jedoch keine bessere Ansprechrate, obwohl sich solch eine Tendenz teilweise abzeichnete [54].

Unter den zahlreichen verfügbaren Systemen ist hinsichtlich der Therapie fortgeschrittener, voluminöser Hämangiome an erster Stelle auf den Nd:YAG-Laser zu verweisen [182]. Besonders ektatische, vaskuläre Gefäße und tieferliegende Hämangiome müssen mittels eines Nd:YAG-Laser behandelt werden. Wenn man mit niedriger Laserenergie therapiert, so kann eine selektive Zerstörung des betroffenen Gewebes erzielt werden, ohne die darüber liegende Haut zu schädigen [169]. Auch in der durchgeführten Untersuchung wurden an der Marburger HNO-Klinik die sieben Patienten ausschließlich mittels eines Nd:YAG-Lasers behandelt.

Der Nd:YAG-Laser penetriert besonders tief ins Gewebe und ist daher der einzige Laser, welcher auch zur Behandlung von tief in der Subkutis gelegenen Hämangiomen genutzt werden kann [172]. Die durchschnittliche Penetrationstiefe liegt dabei bei rund 10 mm [92]. Das Nd:YAG-Laserlicht dringt dann mit einer Wellenlänge von 1064 nm in das Gewebe ein, wobei das Absorptionsverhalten vorwiegend von den Gewebepigmenten und dem Hämoglobin bestimmt wird. An der wasserhaltigen Zelloberfläche wird das Nd:YAG-Laserlicht hingegen kaum absorbiert, was seine Strahlungseigenschaften mit mehreren Millimetern Eindringtiefe erklärt. Durch diese Absorption wird der Laserstrahl in einen thermischen Effekt umgewandelt und die daraus induzierte Vaskulitis führt zur Rückbildung des bestrahlten Gefäßgewebes [172]. Die Nd:YAG-Laserstrahlung bewirkt somit im Gewebe eine Koagulation von gefäßreichen Arealen mit nachfolgender Fibrosierung [93]. Dieser laserlichtinduzierte Vernarbungsprozess führt bei Verwendung des Nd:YAG-Lasers zu einem dauerhaften Gefäßverschluss. Die umgebende Schleimhaut wird dabei weitgehend geschont. Zu hohe Laserleistungen bewirken hingegen Gefäßzerreißen mit nachfolgender Blutung, weshalb die Behandlung mit geringeren Laserleistungen begonnen und der individuellen Gewebereaktion angepasst werden sollte [171]. Lippert et al. untersuchten 2003 die durch Laser induzierten Temperaturveränderungen und Koagulationsmuster, welche sie mit unterschiedlichen Laserlichtapplikatoren nach einer interstitiellen Thermotheapie mit einem Nd:YAG-Laser erzeugten. Die homogenste und effektivste Koagulationszone bei einer Laserbehandlung entsteht, wenn mit geringer Energie über einen langen Zeitraum gearbeitet wurde [92]. Auch andere Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte Impulsdauer mit einer hohen Anzahl von Impulsen eine bessere Selektivität zwischen großen ( $> 100 \mu\text{m}$ ) und kleineren ( $< 50 \mu\text{m}$ ) Gefäßen bietet [155]. Die meisten Gefäße zeigten eine komplette Stenose bei einer Impulsdauer zwischen 40 bis 60 ms, bei gleichzeitig seltener auftretenden Purpura und Ödemen [119]. Bei richtiger Impulsdauer und Intensität können somit 71 % der behandelten Gefäße koaguliert werden [104].

Werner et al. bevorzugen die kontaktlose homogene Bestrahlung, da so Gewebsdefekte in Form von Narben weitgehend verhindert werden können. Zusätzlich sollte das Laserlicht exponierte Gewebe gekühlt werden. Sind die Hämangiome so groß, dass die Nd:YAG-Laserstrahlung auch mit Hilfe von Kompressionstechniken (Deckgläschen, Eiswürfel) nur einen geringen Anteil des Gefäßgewebes erreicht, ergänzen Werner et al. die kontaktlose Laserlichtapplikation durch eine zusätzliche trans muköse oder transkutane Bestrahlung [172] bzw. verwenden den Nd:YAG-Laser auch intraläsional [20].

Die Anzahl der Nd:YAG-Laseranwendungen richtet sich maßgeblich nach dem Kapillaranteil und nach der Lokalisation der Hämangiome. Diese sprechen umso besser auf eine Nd:YAG-Lasertherapie an, je niedriger ihr Kapillaranteil ist. Die besten Behandlungsaussichten haben Hämangiome der Schleimhaut. Diese grenzen oft direkt an subepitheliales Gewebe, so dass das



Laserlicht nahezu ungehindert zu den Hämangiomgefäßen vordringen kann. Bei Schleimhauthämangiomen führt also in der Regel eine einzige Laserbehandlung zur kompletten, funktionell nicht beeinträchtigenden Regression. Mehrere Laserbehandlungen sind dagegen häufig zur vollständigen, kosmetisch und funktionell zufriedenstellenden Involution von Hämangiomen der Lippen und der äußeren Haut erforderlich, da das Laserlicht von der über dem Hämangiom gelegenen Haut abgeschwächt wird. Eine zweite Laserlichtapplikation ist dann indiziert, wenn es zu einer Größenzunahme kommt, ein zu geringes Ansprechen beobachtet wird oder bei fehlender Regression [172]. Die Dauer des behandlungsfreien Intervalls steigt dabei mit zunehmender Zahl bereits erfolgter Laserbehandlungen an. Hierfür ist am ehesten ein kumulativer Effekt verantwortlich [90]. Lediglich bei zwei Patienten kam es in der vorliegenden Analyse nach einer einmaligen Laserbehandlung zu einer erfolgreichen Regression des Hämangioms bis Studienabschluss. Drei weitere Patienten benötigten mehrere Lasertherapien bevor eine gewünschte Befundbesserung zu beobachten war. Zwei andere Patienten wurden kombiniert behandelt; sowohl mittels Nd:YAG-Laser als auch mit einem konventionell-chirurgischen Eingriff. Komplikationen während oder nach der durchgeführten Laserbehandlungen traten nicht auf. Wegen der mehrfachen Therapieanwendung wird deutlich, dass eine Einschätzung von der Tiefe und Beschaffenheit eines Hämangioms trotz bildgebender Diagnostik nicht immer sicher zu stellen ist. Dadurch lässt sich trotz vielfältiger Studien nicht immer die notwendige Impulsdauer und Anzahl der Impulse vorhersagen um eine Einmalanwendung zu gewährleisten.

Wenn Eltern in der Regressionsphase eine weitere Behandlung hinsichtlich einer kosmetischen Optimierung wünschen, dann ist der Nd:YAG-Laser zu bevorzugen, da dieser geringere Nebenwirkungen und Schmerzen verursacht [126].

Für das Erreichen guter Therapieergebnisse empfehlen Werner et al. vor Einführung des Propranolols die frühzeitige und konsequente Nd:YAG-Laserlichtbehandlung von Hämangiomen.

#### **5.1.4.5 Kryotherapie**

Die Propranolol-Therapie oder die Lasertherapie zählen eher zu den neueren Verfahren, während die Kryotherapie eine Art Renaissance erfahren hat. Bereits 1980 wurde erstmals über zufriedenstellende Ergebnisse der kaltechirurgischen Therapie zur Behandlung vaskulärer Fehl- und Neubildungen berichtet [137]. Denn besonders für kleine Hämangiome mit einem Durchmesser kleiner 1 cm und einer maximalen Dicke von 4 mm, welche im Gesicht lokalisiert sind, ist die Kryochirurgie gut geeignet [69]. Um Sekundärfolgen durch Deformierungen an Nase, Lippen sowie an Lidern oder Orbita zu vermeiden, sollte die Kältetherapie dort jedoch nicht zum Einsatz kommen [145].

In dem vorliegenden Patientengut wurde kein orbitales Hämangiom auf diese Weise behandelt. Eine orbitale lymphatische Malformation wurde alio loco jedoch frustan mittels Kryotherapie behandelt. An der Marburger HNO-Klinik wurde ein junger Säugling mit einer AVM mittels Kryotherapie therapiert. Dabei wurde bis zum Abschluss der Analyse eine leichte Besserung erzielt. Die Frage, ob es sich hierbei nicht um ein Hämangiom handeln könnte, ist sicherlich berechtigt.

Die Behandlung der Hämangiome erfolgt im Kontaktverfahren entweder durch eine mit Stickstoffgas-durchströmten Sonde oder mittels flüssigem Stickstoff vorgekühlten Metallstäben. Bei dieser Methode wird die dem Siedepunkt des flüssigen Stickstoffs (-196 °C) angenäherte Temperatur am distalen Teil des Stabs durch ein Licht- und Tonsignal angezeigt. Der Durchmesser der Sonde wird kleiner als der geringste Durchmesser des Hämangioms gewählt. Zur Behandlung wird die Kryosonde auf das Hämangiom aufgedrückt. Die individualisierte Intensität der Behandlung wird durch den Druck des Aufliegens und Anzahl sowie Dauer der Vereisungszyklen gesteuert. Um stärkere Tiefenauswirkungen der „Vereisung“ zu erzielen, muss die Sonde leicht eingedrückt werden. So werden ein bis zwei Vereisungszyklen von je 8 bis 10 Sekunden (in Ausnahmefällen mehr) appliziert [7]. Die Applikationszeit liegt im Schnitt dabei lediglich zwischen 6 bis 8 Sekunden. Ein weiterer Vorteil neben der kurzen Therapiedauer ist die schmerzfreie Anwendung, die die Kryotherapie zu einer narkosefreien und ambulanten Behandlungsoption macht. Selten (< 5 %) entwickelt sich am nächsten Tag nach der Behandlung nach initialem Erythem und Ödem eine hämorrhagische bullöse Abhebung der Epidermis, welche aber binnen zwei Wochen abheilt. Selten können auch Narben entstehen [69].

Ein Vorteil der Kryotherapie ist, dass in den meisten Fällen (68 %) eine einzige Sitzung genügt. Dabei ist die Regression umso stärker, je älter die Säuglinge und je kleiner die Hämangiome sind. Dieses Phänomen ist durch eine überlagernde Spontanregression bedingt [7]. Dennoch ist die Kryotherapie nur dann indiziert, wenn sich das Hämangiom noch in der Wachstumsphase befindet [69]. Ein entscheidender Grund für diese Wirkung ist möglicherweise die apoptoseinduzierende Wirkung der Kryotherapie. Die Kontakt-Kryotherapie mit -32 °C wirkt hauptsächlich auf veränderte Gefäße, sodass das umliegende Gewebe ausgespart wird und dadurch eine normale Pigmentierung und Entwicklung der Haut möglich ist [73].

Auch in der Studie von Reischle et al. von 2000 gingen die Hämangiome in eine komplette Remission über, ohne dabei Nebenwirkungen wie z.B. Narbenbildung oder Hypopigmentierungen zu hinterlassen [127].

In der Studie von Bassukas et al. zeigten sich trotz mehrerer kryochirurgischer Sitzungen im Nachbeobachtungszeitraum keine eindeutigen Regressionen der Hämangiome, wobei hiervon überwiegend Mädchen (vier von fünf Patienten) betroffen waren [7].

Manche Autoren kritisieren dieses Verfahren auch wegen möglicher Hypopigmentierungen und/oder Atrophiebildungen der behandelten Haut [96]. In der Aufklärung muss darauf eingegangen werden, dass sowohl bei Spontanregression als auch nach der Therapie Narben zurückbleiben können. Das Therapieziel besteht aber v.a. darin, geringstmögliche Narbenbildung zu erreichen [7].

#### **5.1.4.6 Interferon $\alpha$ -2a Therapie**

Die Interferon  $\alpha$ -2a Therapie war eine mögliche Therapieoption für Kinder mit lebensbedrohlichen oder kosmetisch-entstellenden Hämangiomen im Kopf-, Halsbereich vor der Entdeckung der Wirksamkeit von Propranolol. Besonders für schwerwiegende bis lebensbedrohliche Verläufe eignet sich diese Therapieform [58]. 1989 wurde erstmalig von der erfolgreichen Interferon  $\alpha$ -2a Wirksamkeit in der Behandlung von pulmonalen Hämangiomen berichtet. Weitere Indikationen, beispielsweise bei schweren kosmetischen oder funktionellen Störungen durch massive Hämangiome kamen hinzu [99]. Außerdem kann Interferon  $\alpha$ -2a auch als Therapieoption bei längerem Verschluss des Augenlides mit eventuellen Funktionsverlust, bei einer unilateralen Amblyopie und bei einem Astigmatismus dienen [46].

Eine mögliche Wirkweise des Interferon- $\alpha$  besteht in der Blockade der Proliferation von Endothelzellen [28].

Aufgrund von ausgeprägten Nebenwirkungen sollte die Therapie nur in besonders schwerwiegenden Fällen zum Einsatz kommen [41]. Mild verlaufende Hämangiome der Orbita sollten daher erst einmal beobachtet werden [46]. Auch Werner et al. vertreten die Auffassung, dass die Interferon  $\alpha$ -2a-Anwendung deshalb nicht die Therapieoption der Wahl werden wird [169].

In der vorliegenden Untersuchung wurde lediglich bei einem Patienten mit einer akut verschlechternden intraorbital befindlichen AVM einmalig eine Interferon- $\alpha$ -Therapie durchgeführt. Zusätzlich hatte dieser Patient auch frustrane Kortikosteroidtherapien und eine 1968 durchgeführte Kobaltbestrahlung erhalten. Dennoch musste am Ende das betroffene Auge enukliert werden. Spezifische Nebenwirkungen traten unter der Interferon- $\alpha$ -Therapie nicht auf oder waren den eigentlichen visuellen Symptomen und ophthalmologischen Befunden unterstellt.

## 5.2 Vaskuläre Malformationen

Vaskuläre Malformationen sind von Geburt an vorhandene Gefäßanomalien, die jedoch häufig erst zu einem späteren Lebenszeitpunkt präsent werden [170]. Die jüngsten Betroffenen der vorliegenden Analyse mit einer vaskulären Malformation waren Neugeborene und die älteste Patientin war 79 Jahre alt. Besonders arterielle oder arterio-venöse Malformationen/Fisteln unterliegen hingegen hormonellen Veränderungen, sodass sie häufig erst während der Pubertät oder innerhalb einer Schwangerschaft auftreten [44]. Tatsächlich fiel bei einer Patientin die AVM erst in der Pubertät auf. Verschlechterungen innerhalb der Schwangerschaft wurden ebenfalls beschrieben.

Im Kopf-, Halsbereich werden Hochfluss- seltener als Niederfluss-Läsionen beobachtet [170]. In der vorliegenden Untersuchung traten mit insgesamt 28 Patienten auch deutlich mehr Fälle mit einem Niederflusssystem, als mit einem Hochflusssystem (14 Patienten) auf.

Es können verschiedenste vaskuläre Malformationstypen lokalisationsübergreifend bei einem Patienten vorkommen. Außerdem werden immer häufiger gemischt zerebrovaskuläre Malformationen mit mehr als nur einem pathologischen Malformationstypus innerhalb einer Läsion beobachtet. Dies gilt besonders bei venösen Malformationen [180]. So wurde von Fällen berichtet, in der intrakranielle venöse Anomalien mit orbitalen lymphatischen Malformationen in Verbindung stehen und es zu Blutungen kam [75]. In der vorliegenden Untersuchung gab es ebenfalls einen Patienten bei dem eine orbitale Malformation sowohl lymphatische als auch venöse Anteile besaß. Außerdem gibt es Berichte, in denen orbitale lymphatische Malformationen in Verbindung mit anderen intrakraniellen Anomalien auftraten, wie beispielsweise mit arterio-ventrikulären Malformationen [162]. Es können sich aber nicht nur verschiedenste Malformationstypen innerhalb einer Läsion manifestieren, sondern auch ein Malformationstypus, welcher sich über mehrere Lokalisationen ausbreitet [13]. Insgesamt zeigten sich extraorbitale Beteiligungen in dieser Analyse bei sieben Patienten mit LM, bei sechs Patienten mit VM, bei fünf Patienten mit AVM, bei vier Patienten mit komplexen Malformationen (SWS/WMS) und bei zwei Patienten mit AVF.

So sind beispielsweise periorbitale lymphatische Malformationen in mehr als 2/3 der Fälle mit einer intrakraniellen lymphatischen Anomalie assoziiert [13]. Bei der vorliegenden Analyse kam jedoch nur in einem der 14 Patienten mit lymphatischen Malformationen neben der intra- und periorbitalen auch eine intrakranielle Ausbreitung vor.

### **5.2.1 Venöse Malformationen**

Es handelt sich hierbei um relativ seltene kongenitale Anomalien, welche meist sporadisch auftreten [37]. In der vorliegenden Analyse waren VM genauso häufig wie lymphatische Malformationen (LM) zu finden. Damit stellten diese nach Hämangiomen gemeinsam mit LM die zweithäufigsten Gefäßerkrankungen unter den untersuchten vaskulären Malformationen dar. Frauen sind hierbei häufiger betroffen als Männer [100]. Auch in der dieser durchgeführten Untersuchung waren insgesamt zehn Frauen und nur vier Männer daran erkrankt.

Das vorliegende Patientengut stimmt zum großen Teil mit der Literatur überein, denn die VM im Orbitabereich wurden ebenfalls häufig erst während oder nach der Pubertät sichtbar. Die älteste Patientin war sogar 79 Jahre alt.

#### **5.2.1.1 Lokalisation der venösen Malformationen**

VM können zwar am ganzen Körper lokalisiert sein, treten aber im Kopf-, Halsbereich am häufigsten auf. Faziale VM beziehen sowohl die Haut als auch subkutane Schichten mit ein und breiten sich mitunter in Muskeln und Mundschleimhaut aus. Wenn solch eine Läsion an Größe zunimmt, kann es u.a. zu Knochendeformierungen kommen [37].

#### **5.2.1.2 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit venösen Malformationen**

Tieferliegende VM können lange Zeit unbemerkt bleiben und erst bei Schwellungen, Schmerzen oder funktionellen Beeinträchtigungen im späteren Leben bemerkt werden [37]. Andere Komplikationen einer venösen Malformation können Phlebolithen und Blutungen sein. Diese Phlebolithen resultieren wahrscheinlich aus einer Kalzifikation innerhalb der VM, welche sich bereits im Uterus oder im frühen Lebensalter entwickeln [38]. Bei einer Patientin aus der vorliegenden Analyse mit einer periorbital gelegenen VM lagen solch Phlebolithe vor.

Es können neben kosmetischen Defekten auch funktionelle Einschränkungen, wie blutungsbedingte Visus- oder Atemstörungen durch VM verursacht werden [37]. Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung klagten insgesamt zehn Patienten über visuelle Beeinträchtigungen.

Aufgrund des mäßigen Wachstums zeigt sich eine VM klinisch typischerweise als eine langsam progressive Raumforderung, welche mit einer unilateralen oder auch bilateralen Protrusio bulbi einhergehen kann [149]. Es können aber auch Symptome wie Augenfehlstellung, Diplopie und/oder Visusminderung auftreten [133].

In der vorliegenden Analyse bestand jeweils bei zwei von zehn Patienten eine Protrusio bulbi oder es wurden eine Ptosis, Motilitätsstörungen oder eine Visusminderung festgestellt. Zwei

weitere Patienten gaben ohne nachweisbare Visusminderung subjektive Sehstörungen, wie verschwommenes Sehen an. Drei Patienten litten an einer Diplopie.

### **5.2.1.3 Diagnostik von venösen Malformationen**

Üblicherweise sollten zur Sicherstellung der Diagnose eine CT- und/oder eine MRT-Aufnahme erfolgen. So wurde in dieser Analyse in zehn Fällen mindestens eines dieser diagnostischen Verfahren verwendet. Eine Sonographie allein war nicht ausreichend. Daher wurde diese in zwei periorbitalen Fällen einmal durch eine CT- bzw. im anderen Fall durch eine MRT-Aufnahme ergänzt. Insgesamt wurden in fünf Fällen eine MRT- und in zwei Fällen sowohl eine MRT- als eine CT-Aufnahme durchgeführt. So konnte bei einem Patienten mit einer intraorbital gelegenen VM in der CT-Aufnahme eine knöcherne Ausdünnung der Lamina papyracea nachgewiesen werden. Jedoch wurde nur in einem Fall eine alleinige CT-Aufnahme gefahren. Augenärztliche Konsile wurden zur diagnostischen Vervollständigung ebenfalls durchgeführt [184].

### **5.2.1.4 Therapien der Patienten mit venösen Malformationen**

Meist ist für die Behandlung VM ein multi- und interdisziplinärer Ansatz notwendig, um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen. Wesentliche Ziele der Therapie sind das Verhindern von Funktionsverlusten, schmerzhaften Schwellungen, Gesichtsentstellungen sowie Knochendestruktionen. Zur Auswahl stehen der konventionell-chirurgische Eingriff, eine Lasertherapie, eine Sklerosierung sowie eine Kombination aus diesen [125]. In der vorliegenden Analyse wurde an der Marburger HNO-Klinik daher bei orbitalen VM am häufigsten ein konventionell-chirurgisches Verfahren (50 %) und zu 35,7 % ein Laserverfahren eingesetzt. Eine Sklerosierungstherapie wurde an der Marburger HNO-Klinik nicht verwendet.

#### **5.2.1.4.1 konventionell-chirurgische Eingriffe, Laserverfahren und Kortikosteroide**

Ein konventionell-chirurgischer Eingriff allein könnte in manchen Fällen schwierig sein, da es aufgrund der ausdehnenden Eigenschaft der VM zu einem erhöhten Blutungsrisiko und laut Puig et al. auch zu einem erhöhten Rezidivrisiko kommen kann [125]. Daher birgt besonders bei großen VM eine primäre Operation die Gefahr eines unbefriedigenden Ergebnisses [89]. Die alleinige operative Therapie wurde an der Marburger HNO-Klinik lediglich bei drei Patienten mit VM durchgeführt. Bei vier Patienten wurde, ähnlich wie in der Literatur beschrieben, eine Kombinationstherapie vorgenommen. Davon erhielten drei eine Kombination aus operativem Eingriff und Lasertherapie. Bei zwei Patienten wurde während eines chirurgischen Eingriffes Kortikosteroide verabreicht. In zwei weiteren Fällen wurde ausschließlich ein Laserverfahren verwendet.

#### 5.2.1.4.2 Sklerosierungstherapie

Eine Sklerosierungstherapie, also die Injektion eines Reizmittels, stellt durchaus eine primäre Therapieoption bei VM dar [45]. Es gibt verschiedene Sklerosierungsmittel, so z.B. Ethanol und Ethibloc® bei eher großen, perkutanen VM und Sodium-Tetradecyl-Sulfate bei eher kleinen Läsionen [52]. Eine mögliche Therapieoption von großen VM im Kopf-, Halsbereich ist die kombinierte Anwendung einer perkutanen Sklerosierungstherapie und einem konventionell-chirurgischen Eingriff. Jedoch können Komplikationen bei einer Sklerosierung nicht ausgeschlossen werden [32]. In der vorliegenden Untersuchung kann keine Aussage zu den Komplikationen getätigt werden, da Sklerosierungen lediglich bei zwei Patienten mit VM auswärts durchgeführt worden sind.

Die lokale Anatomie der Malformationen und das Gesamtvolumen der Flüssigkeit sind dabei entscheidende Faktoren, die die Komplikationen bestimmen [23]. Lokal begrenzte Nebenwirkungen einer solchen Sklerosierung können Hautnekrosen, Ulzerationen oder periphere Nervenschädigungen sein [89]. Hautnekrosen können dadurch entstehen, wenn das Sklerosierungsmittel von den eigentlich zu behandelnden oberflächlichen Venengefäßen zurück in die Hautkapillaren fließt und es so zu einer Unterversorgung des Hautareals kommt [23]. Außerdem können systemische Nebenwirkungen auftreten, wie pulmonale Vasospasmen, pulmonale Embolisationen oder direkte Herztoxizität. Obwohl der Mechanismus einer systemischen Toxizität von Ethanol-Injektionen noch nicht ganz geklärt ist, wird davon ausgegangen, dass pulmonale Vasospasmen zu pulmonalen Embolisationen führen und dadurch kardiotoxisch wirken [113]. Um diese Komplikationen zu vermeiden, sollte die Läsion nach dem Eingriff komprimiert werden, um die darüber liegende Haut zu schützen, die Schwellung zu limitieren und eine Verbesserung der intravaskulären Gerinnung zu erzielen. Weniger ausgedehnte VM, welche aber die Haut und die Muskeln mit beinhalten, können für eine partielle Sklerosierungstherapie zugänglich sein [125].

Eine Sklerosierung lässt zwar die Läsion schrumpfen, kann aber nur in den seltensten Fällen kurativ heilen. Deswegen haben Puig und seine Mitarbeiter in einer Studie von 2003 eine Klassifikation der VM in vier Gruppen eingeteilt, um die Wirksamkeit der Sklerosierungstherapie bei pädiatrischen Patienten voraussagen zu können. Die Klassifikation basiert auf Anwesenheit und Morphologie eines venösen Abflusses. Die Studie zeigte, dass eine alleinige Sklerosierung bei einer VM am erfolgreichsten ist, wenn weder ein peripherer noch ein Abfluss in ein normales Venensystem vorhanden ist (Typ I) [125].

Durch diese Klassifikation sollte die Hypothese untermauert werden, dass das Ausmaß und die Beschaffenheit einer VM die Wirksamkeit einer Sklerosierungstherapie bestimmt. Es werden Gefäßverbindungen der VM zum restlichen Gefäßsystem bewertet. Insbesondere wird auf die

anatomischen und hämodynamischen Eigenschaften geachtet. Der erste Typ weist eine isolierte Malformation ohne einen peripheren Abfluss auf. Der zweite Typ entspricht Malformationen, welche in normale Venen abfließen. Bei dem dritten Typen dieser Klassifikation besitzt die VM einen Abfluss in dysplastische Venen. Der letzte Typ (IV) ist von ektatischen Venen gekennzeichnet.

Die ersten Resultate bestätigten, dass Sklerosierungen bei VM mit einem Typ III oder Typ IV riskant waren, da aufgrund ihrer weit verzweigten vaskulären Dysplasien zentrale Embolisationen auftreten konnten. Dagegen wurde sie bei Patienten mit einem Typ I oder II mit einem geringeren Risiko angewendet. Große und/oder dysplastische Gefäße, welche die Malformation versorgen, verstärken das Risiko, dass das Sklerosierungsmittel als Embolus ins ZNS gelangt. In der Studie führten perkutane Sklerosierungstherapien bei Typ I- und II-Läsionen so gut wie nie zu zentralen Embolisationen. Tatsächlich kam es bei dieser Therapie bei über 90 % der Patienten zu keinerlei Problemen oder größeren Komplikationen. Obwohl eine Typ III- oder IV-Läsion keine absolute Kontraindikation für eine Sklerosierungsbehandlung darstellt, ist das Risiko einer zentralen Embolisation aufgrund der weitverzweigten Gefäßanomalien wesentlich höher. Deshalb sollten, wenn eine perkutane Sklerosierungstherapie geplant ist, klinisch zu erwartende Ergebnisse gegen mögliche Komplikationen abgewogen werden, indem man die Anatomie und die Lokalisation vorher radiologisch betrachtet [125].

Es wurden in der vorliegenden Analyse in vier Fällen CT-geführte Angiographien durchgeführt. Dennoch wurde auf eine Sklerosierung bei VM verzichtet, da das Sklerosierungsmittel bei intra-/periorbitalen VM zu einer Schwellung und damit zu einer Druckläsion am Auge führen kann. Eine therapiebedingte Amblyopie wäre nicht sicher auszuschließen gewesen.

Eine Sklerosierung wurde nur bei einem Patienten mit einer AVM und bei zwei Patienten mit einer LM durchgeführt. Bei dem AVM-Patienten waren mehrere Teilsklerosierungen notwendig, um eine Symptomlinderung zu erzielen. Auch in den Fällen mit LM waren mehrfache Therapiesitzungen und Kombinationen notwendig.

### **5.2.2 Lymphatische Malformationen**

LM sind bei rund 50 % der Erkrankten schon perinatal sichtbar und werden bei 80 bis 90 % der Fälle im ersten oder zweiten Lebensjahr aufgrund ihrer klinischen Symptome diagnostiziert [176]. Auch in der vorliegenden Analyse waren über 50 % der LM (acht von 14 LM) bereits perinatal manifest. Bei einem Patienten war die LM erst im ersten Lebensjahr, bei einem anderen Patienten im 3. Lebensjahr sichtbar. Es gab aber auch deutlich spätere Erstmanifestationen (8. und 35. Lebensjahr). In dieser Untersuchung konnten somit 75 % der Erstmanifestationen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre diagnostiziert werden.



Wenn die Orbita oder der periorbitale Bereich betroffen sind, dann mit einer Geschlechterverteilung von 1,4:1 (Frauen zu Männer) [60]. Auch in der vorliegenden Untersuchung waren deutlich häufiger Frauen als Männer (10:4) betroffen.

Die Morphologie der LM ist noch relativ unbekannt, da manche LM z.B. zusätzlich Anschluss an die venöse Zirkulation haben, selten aber auch mit arterio-venösen Malformationen im Zusammenhang stehen. Als Gründe für die Pathogenese von LM wird ein gestörtes lymphatisches System diskutiert [176]. Auch in dieser Analyse weist eine Patientin eine Kombination aus einer LM und einer VM auf. LM können unterteilt werden in makrozystische, mikrozystische und kombinierte Formen. Diese Einteilung ist wegen einer entsprechenden Therapie und Prognose wichtig [49]. In der vorliegenden Untersuchung ist aufgrund der räumlich begrenzten anatomischen Lage von mikrozystischen LM auszugehen.

#### **5.2.2.1 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit lymphatischen Malformationen**

Obwohl die meisten LM asymptomatisch verlaufen, kann es durchaus zu Schmerzen und Spannungsgefühlen im betroffenen Gebiet kommen. Komplikationen hängen dabei von der Lokalisation und der Größe der LM ab [117]. Denn entsprechend ihrer Lokalisation treten bei einer akuten Vergrößerung eine Reihe von funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen auf, die sogar lebensbedrohlich für den Patienten werden können [175]. Wenn LM orbital vorkommen, dann sind Komplikationen wie Protrusio bulbi, Kompression des Nervus opticus, Visusverlust, Fehlstellung des Auges, Ptosis, Motilitätsstörung, Diplopie und Gewebsentzündung möglich. Diese werden häufig durch akute Rhinosinuitiden oder Blutungen verursacht [184]. Aber auch eine orbitale LM kann eine akute Rhinosinusitis imitieren. In der vorliegenden Analyse förderten Rhinosinuitiden auch bei zwei von fünf Fällen das Vorkommen einer Protrusio bulbi. Eine weitere Problematik, welche durch eine akute Rhinosinusitis ausgelöst werden konnte, war eine Diplopie. Dieses Phänomen trat in der vorliegenden Untersuchung bei drei von zwölf Patienten auf. Insgesamt beklagten zwölf der 14 Patienten über ophthalmologische Störungen durch LM.

Erstes Anzeichen einer Infektion ist eine plötzliche Vergrößerung der lymphatischen Masse mit eventueller lokalisationsbedingter Visusproblematik [42]. Bei fehlender visueller Gefährdung sollten bei einer akuten Infektion eine intravenöse Antibiotika- und Kortikosteroid- sowie eine abschwellende Nasenschleimhauttherapie erfolgen, bevor ein chirurgischer Eingriff in Betracht gezogen wird [184].

### **5.2.2.2 Diagnostik von lymphatischen Malformationen**

Wie bei allen orbitalen vaskulären Malformationen, sollte ein augenärztliches Konsil vorgenommen werden, um den genauen ophthalmologischen Status zu evaluieren, und die möglicherweise bevorstehende operative Notfallsituation nicht zu verkennen [184]. Um eine intrakranielle Beteiligung auszuschließen, empfehlen Gürelík et al. bei orbitalen LM immer auch eine intrakranielle Bildgebung [60]. Dabei zeigt eine MRT-Aufnahme bei einer LM eine gut abzugrenzende intraorbitale Masse mit heterogenem Signal [184]. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei zehn von 14 Patienten mit einer LM eine Bildgebung veranlasst. Von den zehn Patienten wurde in neun Fällen eine intrakranielle MRT-Aufnahme und in drei Fällen zusätzlich eine CT-Aufnahme gemacht, um Osteodestruktionen zu beurteilen. Bei einem Patienten konnte dadurch eine intrakranielle Beteiligung festgestellt werden. In drei Fällen wurde auch eine sonographische Untersuchung durchgeführt.

### **5.2.2.3 Therapien der Patienten mit lymphatischen Malformationen**

Im untersuchten Patientenkollektiv erfolgte in den meisten Fällen eine konventionell-chirurgische Therapie (71,4 %), gefolgt von einer Kortikosteroidtherapie (42,9 %) und einem Sklerosierungsverfahren (14,3 %). Einmalig wurde an der Marburger HNO-Klinik auch eine Radiatio in Kombination mit einer Operation durchgeführt (7,1 %).

#### **5.2.2.3.1 konventionell-chirurgische Resektion von lymphatischen Malformationen**

Sobald die Diagnose einer LM gestellt wird, umfasst das therapeutische Management die Aufrechterhaltung lebenswichtiger Organfunktionen. Symptomatische LM werden meistens chirurgisch angegangen. Der operative Erfolg hängt von der Lage dieser Malformationen ab, da nur bei gut zugänglichen Läsionen eine vollständige Resektion angestrebt werden kann [42]. Es besteht die Gefahr, dass der erste operative Eingriff meist nie vollständig ist, sodass gegebenenfalls nachreseziert werden muss, um die Rezidivraten möglichst zu minimieren [77]. Da eine zu radikal durchgeführte Resektion das Risiko für funktionelle und anatomische Schäden deutlich erhöhen kann, sind dadurch mehrfache Eingriffe nicht zu vermeiden. Auch in der vorliegenden Analyse musste sich die Mehrheit der auswärts und an der Marburger HNO-Klinik behandelten Patienten insgesamt 17-mal operativen Eingriffen unterziehen.

Ein bevorzugter Eingriff ist eine laterale Orbitotomie, wobei es dabei zu schnellen und sicheren operativen Exzisionen bei lateral und dorsal befindlichen Tumoren des Auges kommen soll [184]. In dieser Untersuchung wurde alio loco einmalig ein lateraler Orbitazugang bei einem konventionell-chirurgischen Eingriff gewählt. Dabei befand sich die LM intra- und periorbital, genauer supra- und infraorbital gelegen. Jedoch folgten dieser Therapie eine Kryotherapie, sowie

weitere Operationen in Kombination mit einem Laserverfahren. An der Marburger HNO-Klinik wurde hingegen eine einmalige Kortikosteroidtherapie unternommen. Bis zum Abschluss der Untersuchung waren keine Rezidive erkennbar.

Wenn sich eine LM am medialen Augenbereich befindet, so ist ein endonasaler Zugang Mittel der Wahl. Nach einer chirurgischen Intervention verschwinden die Symptome, besonders die Visusminderung, meist komplett [184]. Eine totale Resektion von orbitalen LM kann schwierig sein und zu Verletzungen des Nerven- oder Muskelgewebes führen, die eine Visusminderung oder einer Motilitätsstörung zur Folge haben kann [150]. Die Ergebnisse nach chirurgischen Eingriffen zur Behandlung von orbitalen LM sind also nicht immer zufriedenstellend. Insgesamt wurden an der Marburger HNO-Klinik zehn von zwölf therapierten LM-Patienten operativ versorgt. Es konnte bei zwei Fällen abgewartet werden. Dies ist immer dann möglich, wenn die Symptome bzw. ophthalmologischen Befunde nur sehr leicht auftreten bzw. keine Veränderungen zeigen oder wenn eine therapeutische Intervention die Organfunktion nicht mehr erhalten kann. Dabei ist kritisch anzumerken, dass bei einem der bisher nicht therapierten Patienten mit LM eine akute Schwellung sowie ein Monokelhämatom entwickelte. Nach entsprechender medikamentöser Behandlung sollte die „wait and see“-Strategie noch einmal überdacht werden.

Mögliche postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen und neurologische Ausfälle können dennoch auftreten [42]. Insgesamt tragen Operationen noch immer eine hohe Komplikationsrate von zwölf bis 33 %. Je nach Literatur und nach Erfahrungsgraden der Operateure gibt es unterschiedliche Rezidivangaben von 15 bis 53 % bei Kennedy (1989) und bei Fageeh (1997) nach totaler Resektion zwischen null bis 27 %. Bei partieller Resektion ist die Rezidivquote signifikant erhöht (53 bis 100 %) [77,42]. Diese waren bis zum Abschluss dieser Untersuchung nicht zu beobachten.

#### **5.2.2.3.2 Sklerosierung von lymphatischen Malformationen**

Wegen des relativ hohen Rezidiv-Risikos bei operativen Eingriffen hat die Sklerosierungstherapie an Relevanz zugenommen [61]. Autoren wie Samuel et al. empfehlen als erste therapeutische Maßnahme bei zervikalen LM die Sklerosierung mit dem Sklerosierungsmittel OK-432 (Picibanil®) [130]. Neuerdings werden auch Sklerosierungen mittels Doxycyclin unternommen. Dabei sprechen Cheng und seine Mitarbeiter von einem 84,2 %-igen Therapieerfolg bei makrozytischen bzw. gemischten LM im Kopf-, Halsbereich [22].

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei zwei Patienten mit LM Sklerosierungsverfahren angewendet. Ein Patient mit einer intra- und periorbitalen LM erhielt eine Sklerosierungstherapie aufgrund eines nicht zufriedenstellenden Ergebnisses mit Kortikosteroiden an der Marburger

HNO-Klinik. Dieser Patient wurde bereits an anderen Kliniken mehrfach mittels Sklerosierung und Operationen behandelt. Es mussten bei diesem Patienten mehrere Sklerosierungen unternommen werden. Aufgrund einer ausbleibenden Besserung wurde auf eine Kombination aus Operation und OK-432-Injektion zurückgegriffen. Der andere Patient erhielt eine Therapie mit OK-432-Sklerosant bei bereits mehrfach durchgeführten Lasereingriffen, welche alio loco bei einer rein periorbital gelegenen LM vorgenommen wurden. Bis Studienende waren keine weiteren therapeutischen Eingriffe notwendig.

In der Literatur wird die Anwendung von Sklerosierungsmitteln bei intraorbitalen LM zu Recht kritisch angemerkt. Zwar kann bei makrozystischen extraorbitalen LM ohne akute Komplikationen auch eine Sklerosierung mit OK-432 vorgenommen werden, doch ist sie nicht für intraorbitale Läsionen geeignet, da es innerhalb der ersten Tage nach einer Injektion zu starken Schwellungen kommen kann, die zu einer Erblindung führen können [116]. Wegen möglicher Nebenwirkungen, wie lokale Entzündungen und Erhöhung des intraokulären Drucks, sollte diese Behandlungsoption nur in ausgewählten Fällen angewandt werden [150]. Auch scheinen sämtliche Sklerosierungsmittel bei makrozystischen erfolgreicher zu sein als bei mikrozystischen LM [61]. Daher schlagen manche Autoren die Anwendung von OK-432 nur vor, um größere Zysten zu minimieren [6]. Daher wurde in dieser Analyse bei orbitalen, mikrozytischen LM relativ selten eine Sklerosierung (zwei von 14 Patienten) angewendet.

Ein weiteres Problem der Sklerosierungsmittel ist ihre Tendenz sich nach der Injektion auszubreiten. Dieses kann zu unvorhersehbaren Schäden in den umliegenden Strukturen führen und macht einen nachfolgenden chirurgischen Eingriff schwieriger. Somit bleibt die Operation die Methode der ersten Wahl [98]. Diese Erkenntnis leitet sich auch an den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen ab.

#### **5.2.2.3.3 Lasertherapien von lymphatischen Malformationen**

Eine weitere therapeutische Variante ist der Laser. Es wurden unterschiedliche Ergebnisse der einzelnen Laser beobachtet (Continuous-wave-Laser, Ultrapulse-Carbon-Laser, Nd:YAG-Laser), es besteht laut Haas et al. aber auch hier eine ähnlich hohe Rezidivrate wie bei den operativen Maßnahmen [61]. Bei zwei Patienten wurde in dieser Untersuchung alio loco ein Laserverfahren verwendet. Jedoch musste jeweils eine andere Therapieoption ergänzt werden.

Insgesamt sollte die Behandlung so konservativ und schonend wie möglich sein, besonders wenn noch keine funktionellen Störungen, wie die Visusminderung aufgetreten sind und/oder der kosmetische Zustand des Patienten akzeptabel ist [150].

### **5.2.3 Arterio-venöse Malformationen und arterio-venöse Fisteln**

40 bis 60 % der AVMs und AVFs sind bereits bei der Geburt erkennbar und 30 % werden während des Kindesalters klinisch apparent [81]. In der vorliegenden Analyse kann nur bedingt eine Aussage zur Erstmanifestation getroffen werden, da sechs von zehn Patienten keine Angaben dazu machten. Bei zwei Patienten wurde die AVM bei Geburt manifest, bei einem während der Pubertät und bei einem anderen Patienten erst ab dem 33. Lebensjahr.

AVM erscheinen bei Jungen und Mädchen gleichermaßen häufig [81]. Dies bestätigte sich auch in dieser Analyse (5:5).

Neben der AVM gibt es auch arterio-venöse Fisteln (AV-Fistel). Diese werden entsprechend ihrer Entstehungsart in kongenitale oder traumatische unterteilt [33]. Bei einem Patienten in der vorliegenden Untersuchung kann von einer traumatisch erworbenen AV-Fistel ausgegangen werden, nachdem er in der Kindheit ein Sturzereignis auf den Kopf erlebt habe. Eine zerebrale Fraktur habe nicht bestanden. Aber auch AVM können nach Miller et al. nach einem Trauma entstehen [107].

#### **5.2.3.1 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln**

AVM/AVF fallen klinisch meist durch überwärmte, teilweise hellrote Haut und durch ihre Vergrößerungstendenz auf. Oft ist eine Pulsation, ein Schwirren oder ein Geräusch wahrnehmbar [33]. Eine Pulsation konnte in der vorliegenden Untersuchung bei drei Patienten beschrieben werden.

AVF können bereits sehr früh im Kindesalter auftreten und machen sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Erwachsenenalter bemerkbar. Bei Frauen kann es innerhalb einer Schwangerschaft zur Vergrößerung und zu entsprechenden Blutungen kommen. Knochenerosionen und Knorpelbeteiligungen können ebenso beobachtet werden [33]. Das Risiko einer Blutung besteht lebenslang und erhöht sich mit zunehmendem Alter [178]. In diesem Patientengut traten bei mindestens zwei Patienten ebenfalls rezidivierende Blutungen auf.

Nicht-hämorrhagische Verläufe zeigen oftmals funktionelle Störungen, Gesichtsdeformierungen oder Schmerzen [170]. Befindet sich solch eine arterio-venöse Malformation im Bereich der Orbita, dann treten als klinische Symptome bzw. ophthalmologische Befunde Visusminderung, Chemosis, episklerale venöse Blutstauung, erhöhter Augeninnendruck und nervale Paralysen auf [82]. In der vorliegenden Untersuchung hatten 80 % der Patienten mit AVM/AVF ophthalmologische Beeinträchtigungen. Immerhin 20 % der betroffenen Patienten klagten über eine Visusminderung, wobei drei Patienten sogar eine Amblyopie aufwiesen. 11,4 % davon hatten

eine Protrusio bulbi und 8,6 % eine Ptosis. Eine Ptosis trat dabei unabhängig von der Lokalisation der AVM auf, so hatten zwei Patienten eine intra- und periorbitale als auch ein Patient eine rein intraorbitale Manifestation. Es ist möglich, dass eine Ptosis durch eine nervale Dysfunktion oder durch mechanische Blockierung ausgelöst wurde. Bei 5,7 % konnte eine Anisokorie festgestellt werden, bei einem Patienten auch eine Diplopie.

### **5.2.3.2 Therapien der Patienten mit arterio-venösen Malformationen und arterio-venösen Fisteln**

Die Behandlung von AVM/AVF ist kompliziert. Eine partielle Behandlung führt meistens zu Rezidiven, welche oftmals schwierig zu therapieren sind. Dennoch sollten ruhende AVM/AVF, welche die funktionellen Strukturen noch nicht gefährden, frühzeitig behandelt werden. Starke Schmerzen, Ulzerationen, Blutungen und eine fortschreitende Ausbreitung erschweren den Therapieerfolg. So wurde gezeigt, dass eine frühzeitige Intervention im Stadium I nach Schobinger (die Läsionen befindet sich in einer ruhigen, untätigen asymptomatischen Phase) die Komplikationsrate deutlich verringert, welche im Stadium II und III eindeutig zu befürchten sind [81].

In der vorliegenden Untersuchung wurde diese Einteilung nach Schobinger nur sekundär beachtet. Zwar lassen sich viele Patienten den entsprechenden Gruppen (Stadium I-VI) zuordnen, doch war eine exakte zeitliche Einordnung der Behandlungen retrospektiv nicht immer möglich. Bei acht von zehn Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs fanden aber, soweit zu beurteilen, frühzeitige und verschiedenste Therapien statt. Eine Patientin mit einer periorbital befindlichen AVM, wurde z.B. ohne Symptome oder ophthalmologische Befunde mittels einer Embolisation behandelt. Lediglich ein Patient mit AVF, welcher sich erst zum Ende der Untersuchung in der Marburger HNO-Klinik vorstellte, hatte trotz leichter Visusminderung, Parästhesien und einem pochenden Geräusch noch keine Therapie erhalten. Bei ihm wurde sich vorerst für ein abwartendes Verhalten („wait and see“-Strategie) entschieden. Entsprechend der Schober-Einteilung, allerdings nur für AVM erstellt, ist sicherlich über ein frühzeitigeres therapeutisches Eingreifen zu diskutieren. Bei einem anderen Patienten fehlten entsprechende Akteneinträge.

Für eine Behandlung von AVM sind verschiedenste Optionen möglich, z.B. Embolisation und/oder Resektion, wobei eine alleinige Embolisation langfristig zu einer Verschlechterung führen soll [187]. Somit ist der langfristige Therapieerfolg bei dem oben bereits erwähnten Patienten mit einer periorbitalen AVM, welcher lediglich eine alleinige Monotherapie in Form einer Embolisation erfuhr, kritisch zu hinterfragen. Eine effektive Methode, die Progression von AVMs zu verhindern, ist die konventionell-chirurgische Resektion von möglichst allen arterio-venösen Shunts [33]. In der vorliegenden Analyse stellten sich insgesamt drei Fälle mit AVF vor. Zwei dieser Patienten erhielten den in der Literatur empfohlenen Standard mit Embolisation und

konventioneller Operation. Seccia et al. vertreten die Ansicht, dass zur Durchführung einer erfolgreichen Therapie meist ein multimodaler Therapieansatz notwendig ist, indem eine präoperative Embolisation mit anschließender kompletter chirurgischer Resektion erfolgen sollte. Präoperative Embolisationen reduzieren intraoperative Blutungen und erlauben zumeist eine umfangreichere Resektion des betroffenen Gewebes. Somit senken sie die postoperative Morbidität und Mortalität [140]. Außerdem kann auch eine palliative Embolisation zur Behandlung von symptomatischen AVM/AVF erwogen werden, wenn eine kombinierte Behandlung nicht mehr durchzuführen ist [83].

Eine besondere Situation bietet die Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit einer AVM. Denn bei einer asymptomatischen intrazerebralen vaskulären Malformation ist eine Therapie mit Thrombolytika z.B. Alteplase kontraindiziert. Ein signifikantes Risiko einer sekundären Blutung in der AVM oder AVF konnte in der Studie von Guillon jedoch nicht gezeigt werden. Sie empfehlen daher eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung [59].

In der vorliegenden Analyse wurde in vier Fällen präoperativ eine Embolisation durchgeführt. Lediglich in einem Fall mit einer rein periorbital gelegenen AVM wurde ausschließlich eine Embolisation verwendet. Die Embolisation bei AVM/AVF kam in der Marburger HNO-Klinik, wie in der Literatur erwähnt, genauso häufig zum Einsatz wie ein konventionell-chirurgischer Eingriff. Nicht selten bauten beide Therapieoptionen aufeinander auf. In der Zusammenschau der alio loco und an der Marburger HNO-Klinik verwendeten Therapien, wurden ein konventionell-chirurgischer Eingriff und/oder eine Embolisation in acht von zehn Fällen durchgeführt. Zusätzlich bekam ein Patient mit einer AVM auch einen Therapieversuch mit Kortikosteroiden, Interferon und einer Kobaltbestrahlung. Andere Patienten erhielten bereits multiple Laserbehandlungen und eine Thalidomid-Therapie, die jedoch aufgrund von Parästhesien abgebrochen werden musste. Ein Patient mit einer AVM erhielt multiple Teilsklerosierungen. Ein Neugeborenes wurde in der Marburger HNO-Klinik einmalig einer Kryotherapie unterzogen, wobei es zu einem erfolgreichen Wachstumsstopp kam. Eine sinnvolle Diskussion über die Kryotherapie ist anzustreben, da entweder eine neue, effektive Methode zur frühzeitigen Behandlung aufgezeigt wurde, oder eine fehlerhafte Einteilung der Klassifikation dieser AVM stattgefunden hat. Dabei waren bis zum Abschluss der Untersuchung zufriedenstellende Ergebnisse erzielt worden.

## **5.2.4 Komplexe vaskuläre Malformationen**

### **5.2.4.1 Sturge-Weber-Syndrom**

Das Sturge-Weber-Syndrom (SWS) ist eine Erkrankung mit Fehlbildungen im Bereich der Haut und des Gefäß- und Nervensystems. Klinisch ist das Syndrom durch ein im Trigeminusareal befindliches Feuermal charakterisiert, welches sich zu 88 % im Bereich des Nervus maxillaris befindet, obwohl auch Äste des Nervus ophthalmicus und/oder des Nervus mandibularis betroffen sein können [103]. Dieses ausgedehnte Areal war in der vorliegenden Analyse bei drei Patienten mit einem Hämangiom betroffen, sodass der Verdacht auf ein SWS gestellt wurde. Dabei handelte es sich zum einen um einen männlichen Säugling und zum anderen um zwei weibliche Kleinkinder. Bei dem Säugling trat diese Läsion rechts periorbital sowie extraorbital an Schläfe, Wange und Oberlippe auf, also dem Verlauf des Nervus trigeminus (Nervus ophthalmicus und Nervus maxillaris) entsprechend. Bei einem der Mädchen verlief das fragliche Hämangiom vom linken lateralen Unterlid bis deutlich nach buccal. Die andere Patientin hatte links periorbital am medialen Augenwinkel sowie extraorbital am rechten Mundwinkel solch ein „Feuermal“.

Es wurden auch unvollständige Formen des SWS beschrieben [25]. So trat in der vorliegenden Untersuchung in einem Fall lediglich eine orbitale Manifestation mit einer ausgeprägten vaskulären Fehlbildung der Gesichtshaut auf. Jedoch sprechen andere Autoren erst dann von einem SWS, wenn sowohl die okuläre Beteiligung als auch die leptomeningeale vaskuläre Malformation vorhanden sind [49]. Auch das Vollbild kam im Patientenkollektiv vor. So litten zwei Patientinnen an einem SWS mit einer orbitalen, intrakraniellen und kutanen Ausbreitung.

Teils wurden auch zusätzliche Feuermale am gesamten Körper bei einem SWS beschrieben [91]. 14 % dieser Läsionen kommen bilateral vor, wobei die Prävalenz von extrafazialer Beteiligung höher ist. So kann es zu leptomeningealen Angiomen im parieto-occipitalen Bereich kommen oder es treten beidseits ophthalmologische Veränderungen wie das Glaukom (17 %) auf [148]. Es werden sowohl diffuse als auch lokalisierte choroidale Angiome beobachtet [103].

#### **5.2.4.1.1 Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom**

Insgesamt ist das chronische Glaukom am häufigsten, welches durch die Beteiligung der ophthalmologischen Venen am Wachstum der vaskulären Malformation entsteht. Dadurch kommt es zur Erhöhung des Augeninnendruckes. Zur Geburt haben bereits 2/3 der Patienten ein Glaukom [148]. Ein kongenital und sehr früh auftretendes Glaukom kann zu einem Buphthalmus führen, wobei es sich um eine Vergrößerung des Augapfels mit einhergehender Erblindung handelt [49]. Nicht selten tritt ein Glaukom aber auch erst im Erwachsenenalter auf [148].



Auch in der vorliegenden Untersuchung klagte eine Patientin ab dem 25. Lebensjahr über ophthalmologische Beschwerden, wie einem beidseitigen Glaukom, einem Visusabfall, einer Chemosis, rezidivierende Blutungen und unspezifischen Gesichtsfeldausfällen.

Ophthalmologische Manifestationen bestehen bei einem SWS meist dauerhaft [102]. Auch die schwerwiegenden extrakutanen Symptome, wie der Schlaganfall und die Hemiplegie sind nur schlecht prophylaktisch zu therapieren [147]. Andere seltene klinische Besonderheiten wie Epilepsie (14 %) und mentale Retardierung wurden ebenfalls beobachtet [12]. Das Risiko einer mentalen Retardierung bei vorliegender intrazerebraler Manifestation wird zwischen 50 bis 60 % angenommen [148]. Dennoch entwickeln sich über die Hälfte aller SWS-Patienten normal [157]. Schlaganfälle, welche bei 55 bis 90 % der Patienten auftreten, sind die häufigsten neurologischen Komplikationen eines SWS [118]. Selten gibt es bereits in den ersten Lebensmonaten diffuse neurologische Komplikationen, beispielsweise durch therapieresistente Epilepsien mit meist tödlichem Ausgang [148]. Hemiplegie wurde bei rund 30 % der SWS-Patienten beschrieben. Laut Peterman et al. könnte diese Rate unterschätzt worden sein [121].

Auch in der vorliegenden Untersuchung litt eine Patientin mehrfach an zerebralen Infarkten mit Hemiparese, welche jedoch nur im Rahmen von Angiographien oder Embolisationen auftraten. Es ist von einer gewissen Prädisposition aufgrund der Grunderkrankung auszugehen. Bisher bestanden die neurologischen Ausfälle nur kurz.

Kopfschmerzen werden häufiger bei erwachsenen SWS-Patienten beschrieben. Hierbei könnte es sich ursächlich um Veränderungen in der Hämodynamik handeln [21].

#### **5.2.4.1.2 Diagnostik und Therapien der Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom**

Die Behandlung ist komplex und richtet sich neben den Symptomen auch an die Lokalisation. So wurde in der vorliegenden Analyse bei einer Patientin eine Angiographie durchgeführt und eine AV-Fistel dargestellt, welche sich am lateralen Orbitalrand befand und Äste der linken Arteria ophthalmica beinhaltete.

Nachdem mehrere Embolisationen versucht wurden, wurde drei Monate nach der initialen Vorstellung eine Exstirpation der periorbitalen vaskulären Masse unternommen. Sechs Jahre nach dieser kombinierten Therapie ist die Patientin noch immer frei von jeglichen Blutungsattacken, jedoch nicht von ihrer eigentlichen Grunderkrankung.

#### **5.2.4.2 Wyburn-Mason-Syndrom**

Ein komplettes WMS geht mit einer intrazerebralen AVM, einer AVM der Retina und Gesichtshautveränderungen einher. Die Gesichtsbeteiligung wird häufig als kapilläre Malformation fehlinterpretiert, obwohl es sich um eine ruhende arterio-venöse Malformation nach Schobinger Stadium I-II handelt [178]. So wird oft erst bei starken Schmerzen, Ulzerationen und Blutungen der AVM eine Therapie in Erwägung gezogen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Intervention im Stadium I der Schobinger Klassifikation von AVM (die Läsionen befindet sich in einer ruhigen, untätigen asymptomatischen Phase) die Komplikationsrate deutlich verringert. Im Stadium II und III wäre diese deutlich erhöht [81]. In der vorliegenden Untersuchung hatten beide Patienten ein komplettes WMS. Diese wurden zwar schon frühzeitig alio loco therapiert, dennoch traten bei beiden Patienten mit WMS am betroffenen Auge rezidivierende Blutungen sowie eine Protrusio bulbi auf.

##### **5.2.4.2.1 Diagnostik und Therapien der Patienten mit Wyburn-Mason-Syndrom**

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei einem Patienten eine MRT-Aufnahme und bei dem anderen Patienten eine CT-Aufnahme durchgeführt um insbesondere deren zerebrale Ausbreitung abschätzen zu können.

Für die Behandlung der AVM des WMS sind verschiedenste Optionen möglich, z.B. Embolisation oder Resektion nach einer Embolisation [187]. Eine effektive Methode, die Progression zu verhindern ist die chirurgische Entfernung von möglichst allen arterio-venösen Shunts [33].

In dieser Analyse führten multiple Embolisationen und eine Bestrahlung bei einem Patienten mit WMS nicht zu einer Symptombesserung, sodass am Ende eine Exenteratio orbitae vorgenommen werden musste. Danach trat eine Besserung der unkontrollierbaren Blutungen ein. Bei einem anderen Patienten erfolgte als individueller Therapieansatz eine Propranololtherapie. Das entsprechende Ergebnis dieser Behandlung ist ausstehend, muss jedoch kritisch hinterfragt werden.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 64 Patienten untersucht, die sich zwischen 1998 und 2009 in der Marburger HNO-Klinik aufgrund von intra- und/oder periorbitalen Hämangiomen sowie vaskulären Malformationen vorstellten. Neben den 22 Hämangiom-Patienten konnten 44 Patienten mit einer vaskulären Malformation eingeschlossen werden. Die Malformationen gliederten sich in jeweils 14 venöse (VM) bzw. lymphatische (LM) und sieben arterio-venöse Malformationen (AVM) sowie drei arterio-venöse Fisteln (AVF). Bei einem Patienten lag eine Kombination aus lymphatischen und venösen Anteilen innerhalb einer Malformation vor. Jeweils zwei Patienten hatten ein Sturge-Weber-Syndrom bzw. ein Wyburn-Mason-Syndrom und damit komplexe vaskuläre Malformationen. Bei drei Patienten mit Hämangiomen lag aufgrund der segmentalen Ausbreitung der V.a. ein Sturge-Weber-Syndrom nahe. Die Analyse der Patienten erfolgte hinsichtlich Alter, Geschlecht, Lokalisation, Symptomen und ophthalmologischer Befunde, Diagnostik und Therapieverfahren sowie Outcome.

44 weibliche und 20 männliche Patienten wurden analysiert. Die Altersverteilung war vom Säugling bis zu einer 79 Jahre alten Patientin sehr inhomogen. Die häufigste Lokalisation (30 Patienten) war eine rein periorbitale Manifestation. Die zweithäufigste Manifestation war bei 14 Patienten eine Kombination aus intra- und periorbitaler Ausbreitung. Eine rein intraorbitale Ausprägung wurde in elf Fällen diagnostiziert. Insgesamt neun Patienten hatten eine intrakranielle Beteiligung. Zwei dieser Patienten hatten eine intraorbitale und intrakranielle und sieben Patienten eine intra-, periorbitale und intrakranielle Manifestation.

Von 64 Patienten zeigten 44 (68,8 %) Symptome oder ophthalmologische Befunde. Diese traten bei 85,7 % der LM-, bei 80 % der AVM/AVF-, bei 75 % der komplexen Malformation-, bei 71,2 % der VM- und bei 50 % der Hämangiom-Patienten auf. Es wurden 31 unterschiedliche Symptome bzw. ophthalmologische Befunde geäußert. Patienten mit einer LM hatten 21 (67,7 %) verschiedene ophthalmologische Störungen. Während die VM- und die AVM/AVF-Patienten 14 (45,2 %) unterschiedliche Symptome und ophthalmologische Befunde angaben, hatten die Hämangiom-Patienten nur neun (29,0 %) verschiedene Symptome und ophthalmologischen Befunde. Da diese Symptome und ophthalmologischen Befunde kombiniert auftraten, ergab sich insgesamt eine große Anzahl von visuellen Beeinträchtigungen. Es zeigte sich, dass je komplexer die Läsion war, desto häufiger traten Symptome und ophthalmologische Befunde auf und desto schwerwiegender waren sie. So führten Hämangiome im untersuchten Kollektiv nie zu einer Visusminderung, wohingegen VM in zwei, LM in acht, AVM/AVF in sieben, Sturge-Weber-Syndrom und das Wyburn-Mason-Syndrom in drei Fällen eine Visusverschlechterung verursachten.

Eine Prognose hinsichtlich der zu erwartenden Symptome war anhand einer bestimmten Lokalisation nicht möglich. Die Läsionen waren häufig zu komplex und konnten nur in die Gruppen intra- und/oder periorbital eingeteilt werden.

In über der Hälfte der Fälle (51,6 %) wurde eine weiterführende bildgebende Diagnostik eingeleitet; am häufigsten bei Patienten mit komplexen Malformationen (75 %). Bei Patienten mit einer VM oder LM wurde in zehn von 14 Fällen eine Bildgebung veranlasst (71,4 %). Einer bildgebenden Diagnostik wurden 70 % der AVM/AVF- und 13,6 % der Hämangiom-Patienten unterzogen. Am häufigsten erfolgten MRT- (81,8 %), gefolgt von CT-Aufnahmen (inklusive Angiographie) (36,4 %) und Sonographien (30,3 %). Diese Häufigkeitsverteilung ist assoziiert mit dem möglichen Ausbreitungsverhalten von Hämangiomen (selbstständige Involution) und vaskulären Malformationen.

Sowohl auswärts als auch an der Marburger HNO-Klinik wurde bei 73,4 % der Patienten eine Therapie eingeleitet. Diese war in 72,3 % eine Therapiekombination und in 27,7 % eine Monotherapie. In 42,3 % erfolgte eine konventionell-chirurgische Operation, in 21,2 % eine Lasertherapie, in 18,3 % eine Kortikosteroidtherapie, in 12,5 % eine Embolisation sowie in 5,8 % eine Sklerosierung. Eine Monotherapie wurde in acht Fällen zur Behandlung von Hämangiomen, in drei Fällen bei VM und in zwei Fällen bei AVM/AVF eingesetzt. Insbesondere bei komplexeren und umfangreicheren vaskulären Malformationen mussten mehrere Therapieschritte durchgeführt werden; so mussten von den 14 Patienten mit LM zwölf Therapiekombinationen erfolgen sowie bei allen Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom und Wyburn-Mason-Syndrom. Auch Patienten mit Hämangiomen und VM mussten in jeweils sechs Fällen mehrfach therapiert werden. Dabei wurden je nach Läsion Operations-, Laser-, Kortison-, Sklero-, Embolisations-, Radiatio-, Interferon-, Thalomid-, antiöstrogene- und Kryotherapieverfahren miteinander kombiniert. Propranolol zur Therapie von Hämangiomen konnte nicht mit berücksichtigt werden, da diese Analyse vor Feststellung der Effektivität von Propranol erfolgte. Die häufigste Anwendung bei Hämangiomen war mit 47,1 % die „wait and see“-Strategie.

Anhand der zahlreichen unterschiedlichen Therapieverfahren -oftmals an einem Patienten erforderlich- zeigt sich die Komplexität und Schwierigkeit der Behandlung von intra- und periorbitalen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. Die Therapie ist abhängig von Alter, Symptomen und genauer Lokalisation. Daher gibt es keine Therapieform, die für alle Patienten empfohlen werden kann. Somit ist das Outcome abhängig von der jeweiligen Art der Malformation und deren Ausdehnung. Eine interdisziplinäre Behandlung ist unverzichtbar.

## 7. Summary

This retrospective study has analysed 64 patients. They have introduced themselves between 1998 and 2009 in the ENT clinic at the University of Marburg with intra- and/or periorbital hemangiomas or vascular malformations. While 22 of the patients had hemangiomas, 44 patients presented vascular malformations. Out of the patients with vascular malformations, 14 venous- (VM) or lymphatic- (LM) and seven arterio-venous malformations (AVM) occurred as well as three arterio-venous fistulas (AVF). One patient had a venous-lymphatic malformation. Regarding complex vascular malformations like Sturge-Weber syndrome or Wyburn-Mason syndrome two patients were found for each syndrome. In addition, three patients with a segmental spread of their hemangiomas were suspected of having a Sturge-Weber syndrome. This analysis of patients was performed with respect to age, sex, location, symptoms and ophthalmological findings, diagnostics, treatment procedures and outcome.

The scope of analysis contained 44 female patients and 20 male patients. The age distribution was very inhomogeneous from infant up to a 79-year old patient. The most common location was in 30 times a purely periorbital manifestation. The second most frequent manifestation with 14 times was a combination of intra- and periorbital spread. In eleven cases the diagnosis was a purely intraorbital expression. In nine cases an intracranial involvement was observed. In two cases an intraorbital and intracranial manifestation were recorded and in seven cases both intra-, periorbital and intracranial manifestation.

Overall, 44 out of 64 patients had symptoms or pathological ophthalmological findings. These occurred in 85.7 % of LM-cases, in 80 % of the AVM/AVF-cases, in 75 % of the cases with complex malformations as well as in 71.2 % of VM-cases and in 50 % of hemangioma patients. Out of these 44 cases with symptoms or ophthalmological findings 31 different visual disorders have been expressed. Patients with LM complained about 21 different ophthalmological disturbances. While the VM and the AVM/AVF patients reported 14 various symptoms or ophthalmological findings, the hemangioma patients had only nine. The overall outcome showed a large number of ophthalmological disturbances due to the fact, that these symptoms occurred mostly combined. If the lesion was complex, there was a higher correlation that it spread and that the symptoms were more serious and more frequent. The analyzed cases with hemangiomas never showed a visual reduction whereas VM caused this symptom in two, LM in eight, AVM/AVF in seven, Sturge-Weber syndrome and Wyburn-Mason syndrome in three cases.

Based on a specific location an exact forecast concerning the expected symptoms was not possible. The lesions were often too much complex and could only be divided in intra- and/or periorbital.

In over half of the cases (51.6 %) an imaging diagnostic has been initiated, most common for patients with complex malformations (75 %). In ten out of 14 cases imaging diagnostics was initiated for patients with a VM or LM (71.4 %). 70 % of the AVM/AVF-, and 13.6 % of the hemangioma patients have undergone imaging diagnostics. The most common application was the MRI (81.8 %) followed by CT (including angiography) (36.4 %) and ultrasonography (30.3 %). This frequency distribution is associated with the potential spread behavior of hemangiomas (self-induced involution) and vascular malformations.

For 73.4 % of the patients a therapy was initiated at Marburg ENT clinic as well as alio loco. In 72.3 % it was a combination of therapies and in 27.7 % a monotherapy was followed. In 42.3 % of the cases a conventional surgical method was chosen as therapy method, as in 21.2 % it was a laser therapy, in 18.3 % it was a corticosteroid therapy, in 12.5 % it was an embolization and in 5.8 % it was a sclerotherapy. A monotherapy was selected in eight cases for the treatment of hemangiomas, in three cases as therapeutic trial in VM and in two cases with AVM/AVF. Especially in more complex and larger vascular malformations several therapeutic trials had to be executed. For example for 14 patients with LM had twelve therapy combinations and for all patients with Sturge-Weber syndrome and Wyburn-Mason syndrome. Even hemangiomas and VM had to be treated in six cases several times. Depending on the type of the lesion different therapies were combined like surgery, laser therapy, cortisone, sclerotherapy, embolization, radiation, Interferon, Thalodomid, antiestrogen and cryotherapy. Propranolol as a therapy for hemangiomas could not be considered because this analysis was performed before the determination of effectiveness of this medication. The "wait and see"-strategy was selected most frequently for hemangiomas (47.1 %).

The complexity and difficulty of the treatment of intra- and periorbital hemangiomas and vascular malformation is reflected by the numerous different treatment methods, in some cases used on one patient. As the therapy depends on age, symptoms and exact localization, there is no form of therapy which can be advised for all patients. The outcome is related to the respective specific type of malformation and their spread. An interdisciplinary treatment is indispensable.

## Literaturverzeichnis

1. Acharya SK, Dasarathy S, Bhargava DK. Alcohol is not a desirable sclerosant. *Indian J Gastroenterol.* 1990; 9(1): 83-4.
2. Achauer BM, Vander Kam VM. Capillary hemangioma (strawberry mark) of infancy: comparison of argon and Nd:YAG laser treatment. *Plast Reconstr Surg.* 1989; 84(1): 60-9; discussion 70.
3. Alexander GL. Sturge Weber syndrome. Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology. The phakomatoses.* Amsterdam: North-Holland Publishing. 1972; 14: 223-40.
4. Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J Invest Dermatol.* 1981; 77(1): 13-9.
5. Baetz J, Eigelshoven S, Marquard J, Bruch-Gerharz D, Homey B, Meissner T. Infantiles Hämangiom. Erfolgreiche Behandlung mit Propanolol. *Hautarzt.* 2010; 61(4): 290-2.
6. Banieghbal B, Davies MR. Guidelines for the successful treatment of lymphangioma with OK-432. *Eur J Pediatr Surg.* 2003; 13(2): 103-7.
7. Bassukas ID, Abuzahra F, Hundeiker M. Regressionsphase als therapeutisches Ziel der kryochirurgischen Behandlung wachsender kapillarer Säuglingshämangiome. Behandlungsentscheidung, Behandlungsstrategie und Ergebnisse einer offenen klinischen Studie. *Hautarzt.* 2000; 51(4): 231-8.
8. Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet.* 2002; 360(9332): 521-7.
9. Bebin EM, Gomez MR. Prognosis in Sturge-Weber disease: comparison of unihemispheric and bihemispheric involvement. *J Child Neurol.* 1988; 3(3): 181-4.
10. Bhandari PS, Sadhotra LP, Bhargava P, Bath AS, Mukherjee MK, Maurya S. Management strategy for facial arteriovenous malformations. *Indian J Plast Surg.* 2008; 41(2): 83-9.
11. Bien S, Voigt K, Caplan LR. Interventional neuroradiology in the brain, head, and neck region. *Neurological disorders: Course and treatment.* Academic press: San Diego. 1996; 333-336.
12. Bioxeda P, de Misa RF, Arrazola JM, Perez B, Harto A, Facial angioma an the Sturge-Weber syndrome: a study of 121 cases. *Med Clin (Barc).* 1993; 101(1): 1-4.
13. Bisdorff A, Mulliken JB, Carrico J, Robertson RL, Burrows PE. Intracranial vascular anomalies in patients with periorbital lymphatic and lymphaticovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28(2): 335-341.
14. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marichuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol.* 1998; 134(6): 718-722.
15. Bonnet P, Dechaume J, Blanc E. L'anéurysme cirsoïde de la rétine (anéurysme vasculaire). *J Med Lyon.* 1937; 18: 165-78.

16. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104(6): 1616-23.
17. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, Lucky AW, Adams DM, Cordisco MR, Frieden IJ. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol*. 2008; 144(12): 1632-7.
18. Brown SH Jr, Neerhout RC, Fonkalsrud EW. Prednisone therapy in the management of large hemangiomas in infants and children. *Surgery*. 1972; 71(2): 168-73.
19. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(4): 477-93; quiz 494-6.
20. Burstein FD, Simms C, Cohen SR, Williams JK, Paschal M. Intralesional laser therapy of extensive hemangiomas in 100 consecutive pediatric patients. *Ann Plast Surg*. 2000; 44(2): 188-94.
21. Cambon H, Truelle JL, Baron JC, Chiras J, Tran Dinh S, Chatel M. Focal chronic ischemia and concomitant migraine: an atypical form of Sturge-Weber angiomatosis? *Rev Neurol (Paris)*. 1987; 143(8-9): 588-94.
22. Cheng J. Doxycycline sclerotherapy in children with head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*. 2015 Sep 4. pii: S0022-3468(15)00565-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.051.
23. De Lorimier AA. Sclerotherapy for venous malformations. *J Pediatr Surg*. 1995; 30(2):188-93; discussion 194.
24. Demiri EC, Pelissier P, Genin-Etcheberry T, Tsakoniatis N, Martin D, Baudet J. Treatment of facial haemangiomas: the present status of surgery. *Br J Plast Surg*. 2001; 54(8): 665-74.
25. Demis DJ, Dobson RL, Maguire J. *Clinical dermatology*. Philadelphia: JB Lippincott & Co. 1995.
26. Djawari J, Cremer HJ. Early contact cryosurgical treatment of haemangiomas in infancy. *Akt Dermatol*. 1993; 19: 317-21.
27. Dosquet C, Coudert MC, Wassef M, Enjolras O, Drouet L. Importance of bFGF ("basic fibroblast growth factor") for diagnosis and treatment of hemangiomas. *Ann Dermatol Venereol*. 1998; 125(5): 313-6.
28. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999; 341(3): 173-81.
29. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*. 2008; 153(5): 712-5, 715.
30. Dubois J, Garel L, Abela A, Laberge L, Yazbeck S. Lymphangiomas in children: percutaneous sclerotherapy with an alcoholic solution of zein. *Radiology*. 1997; 204(3): 651-4.



31. Dubois J, Milot J, Jaeger BI, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(4): 614-9.
32. Dubois JM, Sebag GH, De Prost Y, Teillac D, Chretien B, Brunelle FO. Soft-tissue venous malformations in children: percutaneous sclerotherapy with Ethibloc. *Radiology*. 1991; 180(1): 195-8.
33. Edgerton MT. The treatment of hemangiomas: with special reference to the role of steroid therapy. *Ann Surg*. 1976; 183(5): 517-32.
34. Eichenfield LF. Evolving knowledge of hemangiomas and vascular malformations: beyond strawberries and port wine. *Arch Dermatol*. 1998; 134(6): 740-2.
35. Eivazi B, Ardelean M, Baumler W, Berlien HP, Cremer H, Elluru R, Koltai P, Olofsson J, Richter G, Schick B, Werner JA. Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266(2): 187-97.
36. Eivazi B, Wiegand S, Negm H, Teymoortash A, Schulze S, Bien S, Werner JA. Orbital and periorbital vascular anomalies-an approach to diagnosis and therapeutic concepts. *Acta Otolaryngol*. 2010; 130(8): 942-51.
37. Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36 (2 Pt 1): 219-25.
38. Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol*. 1993; 10(4): 311-3.
39. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol*. 1997; 13: 375-422.
40. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and the Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics*. 1985; 76(1): 48-51.
41. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990; 85(4): 491-8.
42. Fageeh N, Manoukian J, Tewfik T, Schloss M, Williams HB, Gaskin D. Management of head and neck lymphatic malformations in children. *J Otolaryngol*. 1997; 26(4): 253-8.
43. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg*. 1983; 18(6): 894-900.
44. Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Surg*. 1993; 40(6): 1177-1200.
45. Fishman SJ, Mulliken JB. Vascular anomalies. A primer for pediatricians. *Pediatr Clin North Am*. 1998; 45(6): 1455-77.
46. Fledelius HC, Illum N, Jensen H, Prause JU. Interferon-alfa treatment of facial infantile haemangiomas: with emphasis on the sight-threatening varieties. A clinical series. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001; 79(4): 370-3.

47. Fujino A, Moriya Y, Morikawa Y, Hoshino K, Watanabe T, Shimojima N, Kitajima M. A role of cytokines in OK-432 injection therapy for cystic lymphangioma: an approach to the mechanism. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(12): 1806-9.
48. Garzon MC, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(2 Pt 1): 275–279.
49. Garzon MC, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 353–70.
50. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(4): 541-64.
51. Gawley SD, Bingham EA, McGinnity G. Visual outcomes of treated periocular capillary haemangiomas in childhood: a 10-year review. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89(4): 396-401.
52. Gelbert F, Enjolras O, Deffrenne D, Aymard A, Mounayer C, Merland JJ. Percutaneous sclerotherapy for venous malformation of the lips: a retrospective study of 23 patients. *Neuroradiology.* 2000; 42(9): 692-6.
53. Giudice M, Piazza C, Bolzoni A, Peretti G. Head and neck intramuscular haemangioma: report of two cases with unusual localization. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003; 260(9): 498-501.
54. Goldberg DJ, Marmur ES, Amin S, Hussain M. Comparative treatment of small diameter (< or =400 microm) vascular lesions using extended pulse dye lasers. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(2): 106-11.
55. Grantzow R, Schmittenbecher P, Cremer H, Hoyer P, Rossler J, Hamm H, Hohenleutner U. Hemangiomas in infancy and childhood. S 2k Guideline of the German Society of Dermatology with the working group Pediatric Dermatology together with the German Society for Pediatric Surgery and the German Society for Pediatric Medicine. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6(4): 324-9.
56. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* 2010; 362(11): 1005-13.
57. Greene AK, Burrows PE, Smith L, Mulliken JB. Periorbital lymphatic malformation: clinical course and management in 42 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 115(2): 22-30.
58. Greinwald JH Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125(1): 21-7.
59. Guillon B, Toulgoat F. Cerebrovascular malformation revealed during the prethrombolysis workup in acute ischemic stroke. Impact on therapeutic decision making. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170(6-7):425-31.
60. Gürelik M, Ozüm U, Erdoğan H, Aslan A. Orbital lymphangioma and its association with intracranial venous angioma. *Br J Neurosurg.* 2004; 18(2): 168-70.
61. Haas AF, Narurkar VA. Recalcitrant breast lymphangioma circumscriptum treated by UltraPulse carbon dioxide laser. *Dermatol Surg.* 1998; 24(8): 893-5.

62. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 698-703.
63. Haik BG, Jakobiec FA, Ellsworth RM, Jones IS. Capillary hemangioma of the lids and orbit: an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. *Ophthalmology*. 1979; 86(5): 760-92.
64. Han MH, Seong SO, Kim HD, Chang KH, Yeon KM, Han MC. Craniofacial arteriovenous malformation: preoperative embolization with direct puncture and injection of n-butyl cyanoacrylate. *Radiology*. 1999; 211(3): 661-6.
65. Hand JL, Frieden IJ. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet*. 2002; 108(4): 257-264.
66. Herbert A, Ng H, Jessup W, Kockx M, Cartland S, Thomas SR, Hogg PJ, Wargon O. Hypoxia regulates the production and activity of glucose transporter-1 and indoleamine 2,3-dioxygenase in monocyte-derived endothelial-like cells: possible relevance to infantile haemangioma pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2011; 164(2): 308-15.
67. Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol*. 1972; 87(2): 138-44.
68. Hoeger PH. Hämangiome, neue Aspekte zu Pathogenese, Differenzialdiagnosen und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, Springer-Verlag. 2011; 159: 1109-1118.
69. Hoeger PH, Maerker JM, Kienast AK, Syed SB, Harper JJ. Neonatal haemangiomatosis associated with placental chorioangiomas: report of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(5): 78-80.
70. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011; 128(2): 259-66.
71. Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(5): 1069-83.
72. Inoue A, Tagawa M, Kumon Y, Watanabe H, Shoda D, Sugiu K, Ohnishi T. Ethmoidal dural arteriovenous fistula with unusual drainage route treated by transarterial embolization. *J Neurointerv Surg*. 2014. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-011098.rep.
73. Iwata J, Sonobe H, Furihata M, Ido E, Ohtsuki Y. High frequency of apoptosis in infantile capillary haemangioma. *J Pathol*. 1996; 179(4): 403-8.
74. Jain R, Bandhu S, Sawhney S, Mittal R. Sonographically guided percutaneous sclerosis using 1% polidocanol in the treatment of vascular malformations. *J Clin Ultrasound*. 2002; 30(7): 416-23.
75. Kalisa P, Van Zielegheim B, Roux P, Meire F. Orbital lymphangioma: Clinical features and management. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2001; (282): 59-68.
76. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangiomas with extensive purpura. *Am J Dis Child*. 1940; 59(5): 1063-1070.
77. Kennedy TL. Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity. *Laryngoscope*. 1989; 99(10 Pt 2 Suppl 49): 1-10.

78. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Bartch TC, Mulliken JB, Bischoff J. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest.* 2008; 118(7): 2592-9.
79. Kim SH, Shin HH, Rho BK, Lee ES, Baek SH. A case of intramuscular hemangioma presenting with large-angle hypertropia. *Korean J Ophthalmol.* 2006; 20(3): 195-8.
80. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, Blechman KM, Chang EI, Ceradini DJ, Tepper OM, Gurtner GC. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(12): 2664-70.
81. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102(3): 643-54.
82. Kolde G. Early pulsed-dye laser treatment of childhood haemangiomas. *Lancet.* 2003; 361(9354): 348-9.
83. Komiyama M, Khosla VK, Yamamoto Y, Tazaki H, Toyota N. Embolization in high-flow arteriovenous malformations of the face. *Ann Plast Surg.* 1992; 28(6): 575-83.
84. Lacour M, Syed S, Linward J, Harper JJ. Role of the pulsed dye laser in the management of ulcerated capillary haemangiomas. *Arch Dis Child.* 1996; 74(2):161-3.
85. Laforgia N, Schettini F, De Mattia D, Martinelli D, Ladisa G, Favia V. Lymphatic Malformation in Newborns as the First Sign of Diffuse Lymphangiomatosis: Successful Treatment with Sirolimus. *Neonatology.* 2016;109(1):52-5. doi: 10.1159/000440939. Epub 2015 Oct 28.
86. Landthaler M, Hohenleutner U, Abd el-Raheem TA. Laser therapy of childhood haemangiomas. *Br J Dermatol.* 1995; 133(2): 275-81.
87. Landthaler M, Hohenleutner U, Abd el Raheem TA. Therapy of vascular lesions in the head and neck area by means of argon, Nd: YAG, CO<sub>2</sub> and flashlamp-pumped pulsed dye lasers. *Adv Otorhinolaryngol.* 1995; 49: 81-6.
88. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2649-51.
89. Lee BB, Kim DI, Huh S, Kim HH, Choo IW, Byun HS, Do YS. New experiences with absolute ethanol sclerotherapy in the management of a complex form of congenital venous malformation. *J Vasc Surg.* 2001; 33(4): 764-72.
90. Lennox PA, Harries M, Lund VJ, Howard DJ. A retrospective study of the role of the argon laser in the management of epistaxis secondary to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol.* 1997; 111(1): 34-7.
91. Leung AK, Lowry RB, Mitchell I, Martin S, Cooper DM. Klippel- Trenaunay and Sturge-Weber syndrome with extensive Mongolian spots, hypoplastic larynx and subglottic stenosis. *Clin Exp Dermatol.* 1988; 13(2): 128-32.
92. Lippert BM, Teymoortash A, Folz BJ, Werner JA. Coagulation and temperature distribution in Nd: YAG interstitial laser thermotherapy: an in vitro animal study. *Lasers Med Sci.* 2003; 18(1): 19-24.

93. Lippert BM, Werner JA, Rudert H. Laser tissue effects with regard to otorhinolaryngology. *Otolaryngol Pol.* 1994; 48(6): 505-13.
94. Löffler H, Kosel C, Cremer H, Kachel W. Die Propranolol-Therapie in der Behandlung problematischer Hämangiome: Eine neue Standardtherapie kündigt sich an. *Hautarzt.* 2009; 60(12): 1013-6.
95. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. *Lasers Med Sci.* 2002; 17(1): 9-12.
96. Low DW. Hemangiomas and vascular malformations. *Semin Pediatr Surg.* 1994; 3(2): 40-61.
97. Luzzatto C, Lo Piccolo R, Fascetti Leon F, Zanon GF, Toffolutti T, Tregnaghi A. Further experience with OK-432 for lymphangiomas. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21(12): 969-72.
98. Luzzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child.* 2000; 82(4): 316-8.
99. MacArthur CJ, Senders CW, Katz J. The use of interferon alfa-2a for life-threatening hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121(6): 690-3.
100. Maheshwari R, Thool A. Orbital cavernous hemangioma of childhood. *Indian J Ophthalmol.* 2007; 55(4): 313-15.
101. Mai C, Vega-Parez A, Koch M, Bertelmann E. Erfolgreiche Behandlung eines kapillaren orbitalen Hämangioms mit Propranolol. *Ophthalmologie.* 2011; 108(4): 364-7.
102. Makeieff M, Maurice N, Mondain M, Crampette L, Guerrier B. Intramuscular hemangioma of posterior neck muscles. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258(1): 28-30.
103. Martinez-Gutiérrez J, López-Lancho R, Pérez-Blázquez E. Angiomatous choroidal and orbital lesions in a patient with Sturge-Weber- Syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008; 83(7): 429-432.
104. Massey RA, Katz BE. Successful treatment of spider leg veins with a high-energy, long-pulse, frequency-doubled neodymium:YAG laser (HELP-G). *Dermatol Surg.* 1999; 25(9): 677-80.
105. Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan JP, Northfield TC, Bown SG. Biological effects of intrahepatic neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology.* 1987; 93(3): 550-7.
106. Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol.* 2000; 136(7): 905-14.
107. Miller BA, Bass DI, BA, Chern JJ. Development of a de novo arteriovenous malformation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 14(4): 418-20.
108. Morelli JG, Tan OT, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas with the pulsed tunable dye laser. *Am J Dis Child.* 1991; 145(9): 1062-4.
109. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(6): 875-82.

110. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 412-20.
111. Mulliken JB, Young AE. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations.* WB Saunders Company Philadelphia-Elsevier Verlag. 1988, 63-76.
112. Naqvi J, Laitt R, Leatherbarrow B, Herwadkar A. A case of a spontaneous intraorbital arteriovenous fistula: clinico-radiological findings and treatment by transvenous embolisation via the superior ophthalmic vein. *Orbit.* 2013; 32(2): 124-6.
113. O'Donovan JC, Donaldson JS, Morello FP, Pensler JM, Vogelzang RL, Bauer B. Symptomatic hemangiomas and venous malformations in infants, children, and young adults: treatment with percutaneous injection of sodium tetradecyl sulfate. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 169(3): 723-9.
114. O'Keefe M, Lanigan B, Byrne SA. Capillary haemangioma of the eyelids and orbit: a clinical review of the safety and efficacy of intralesional steroid. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003; 81(3): 294-8.
115. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? *J Pediatr Surg.* 1996; 31(4): 477-80.
116. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg.* 1987; 74(8): 690-1.
117. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 95(6): 951-60.
118. Paller AS. The Sturge -Weber syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1987; 4(4): 300-4.
119. Parlette EC, Groff WF, Kinshella MJ, Domankevitz Y, O'Neill J, Ross EV. Optimal pulse durations for the treatment of leg telangiectasias with a neodymium YAG laser. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(2): 98-105.
120. Peachey RD, Lim CC, Whimster IW: Lymphangioma of skin. A review of 65 cases. *Br J Dermatol* 1970;83(5):519, 527.
121. Peterman AF, Hayles AB, Dockerty MB, Love JG. Encephalotrigeminal angiomatosis (Sturge-Weber syndrome). Clinical study of thirty-five cases. *JAMA.* 1958; 167(18): 2169-76.
122. Poetke M, Philipp C. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs mixed hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2000; 136(5): 628-32.
123. Praveen V, Vidavalur R, Rosenkrantz TS, Hussain N. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. *Pediatrics.* 2009; 123(3): 484-9.
124. Puccinelli F, Deiva K, Bellesme C, Durand P, Chevret L, Husson B, Sachet M, Ducreux D, Saliou G. Cerebral venous thrombosis after embolization of pediatric AVM with jugular bulb stenosis or occlusion: Management and prevention. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; pii: S1090-3798(14)00120-2.

125. Puig S, Aref H, Chigot V, Bonin B, Brunelle F. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol.* 2003; 33(2): 99-103.
126. Raulin C, Greve B. Retrospective clinical comparison of hemangioma treatment by flashlamp-pumped (585 nm) and frequency-doubled Nd:YAG (532 nm) lasers. *Lasers Surg Med.* 2001; 28(1): 40-3.
127. Reischle S, Schuller-Petrovic S. Treatment of capillary hemangiomas of early childhood with a new method of cryosurgery. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(5 Pt 1): 809-13.
128. Robb RM. Refractive errors associated with hemangiomas of the eyelids and orbit in infancy. *Am J Ophthalmol.* 1977; 83(1): 52-8.
129. Saint-Jean M, Leaute-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, Lacour JP, Naouri M, Vabres P, Hadj-Rabia S, Nguyen JM, Stalder JF, Barbarot S, Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(5): 827-32.
130. Samuel M, McCarthy L, Boddy SA. Efficacy and safety of OK-432 sclerotherapy for giant cystic hygroma in a newborn. *Fetal Diagn Ther. S. Karger AG, Basel Switzerland.* 2000; 15(2): 93-6.
131. Scheepers JH, Quaba AA. Does the pulsed tunable dye laser have a role in the management of infantile hemangiomas? Observations based on 3 years' experience. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 95(2): 305-12.
132. Scherer K, Lorenz S, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohenleutner U. Both the flashlamp-pumped dye laser and the long-pulsed tunable dye laser can improve results in port-wine stain therapy. *Br J Dermatol.* 2001; 145(1): 79-84.
133. Schick U, Dott U, Hassler W. Surgical treatment of orbital cavernomas. *Surg Neurol.* 2003; 60(3): 234-44.
134. Schmidt D, Pache M, Schumacher M. The congenital unilateral retinocephalic vascular malformation syndrome (bonnet-dechaume-blanc syndrome or wyburn-mason syndrome): review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53(3): 227-49.
135. Schmittenbecher PP, Grantzow R, Cremers H, Hoeger P, Rößler J, Hamm H, Hohenleutner U, Reinert S, Hoffmann J. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2002. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Kinder-und Jugendmedizin, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie „Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“. Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/006-100l\\_S2k\\_Haemangiome\\_112012-122014.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-100l_S2k_Haemangiome_112012-122014.pdf) (Zugriff: 13.10.2010).
136. Schneider M. Fallbeispiel Hämangiom: Topische oder systemische Therapie mit Propranolol? *Consilium infectorum: Pädiatrie.* 2013; Fragen & Antworten 83; Frage 7755: 23.
137. Scholz A, Sebastian G, Baerthold W, Matthaus W, Passler L. Ergebnisse der Kryochirurgie bei der Behandlung benigner vaskularer Fehl- und Neubildungen. *Arch Geschwulstforsch.* 1980; 50(8): 785-93.

138. Schwartz SR, Blei F, Ceisler E, Steele M, Furlan L, Kodsi SR. Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *J AAPOS*. 2006; 10(3): 262-8.
139. Schwartz SR, Kodsi SR, Blei F, Ceisler E, Steele M, Furlan L. Treatment of capillary hemangiomas causing refractive and occlusional amblyopia. *J AAPOS*. 2007; 11(6): 577-83.
140. Seccia A, Salgarello M, Farallo E, Falappa PG. Combined radiological and surgical treatment of arteriovenous malformations of the head and neck. *Ann Plast Surg*. 1999; 43(4): 359-66.
141. Skoulakis CE, Maistrou D, Drivas EI, Fericean A, Hadjileontis C, Valagiannis DE. Intramuscular haemangioma of the orbicularis oculi muscle of the orbit. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007; 27(5): 263-5.
142. Slaughter K, Sullivan T, Boulton J, O'Reagan P, Gole G. Early surgical intervention as definitive treatment for ocular adnexal capillary haemangioma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003; 31(5): 418-23.
143. Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2002; 38(5): 298-304.
144. Spicer MS, Goldberg DJ. Lasers in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34(1): 1-25; quiz 26-8.
145. Stigmar G, Crawford JS, War, CM, Thomson HG. Ophthalmic sequelae of infantile hemangiomas of the eyelids and orbit. *Am J Ophthalmol*. 1978; 85(6): 806-13.
146. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010; 163(2): 269-74.
147. Sturge WA. A case of partial epilepsy apparently due a lesion of one of the vasomotor centers of the brain. *Clin Soc Trans*. 1879; 12: 162-7.
148. Sujansky E, Conradi M. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and prognosis for affected children. *J Child Neurol*. 1995; 10(1): 49-58.
149. Sullivan TJ, Aylward GW, Wright JE. Bilateral multiple cavernous haemangiomas of the orbit. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76(10): 627-9.
150. Suzuki Y, Obana A, Gohto Y, Miki T, Otuka H, Inoue Y. Management of orbital lymphangioma using intralesional injection of OK-432. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(6): 614-7.
151. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest*. 1994; 93(6): 2357-64.
152. Tallman B, Tan OT, Morelli JG, Piepenbrink J, Stafford TJ, Trainor S. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. *Pediatrics*. 1991; 87(3): 323-7.
153. Tan LA, Johnson AK, Keigher KM, Moftakhar R, Lopes DK. Endovascular transarterial embolization of cerebral arteriovenous malformation with ethylene-vinyl alcohol copolymer. *Neurosurg Focus*. 2014; 37(1): 1.



154. Tan OT, Morrison P, Kurban AK. 585 nm for the treatment of port-wine stains. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 86(6): 1112-7.
155. Tanghetti E, Sierra RA, Sherr EA, Mirkov M. Evaluation of pulse-duration on purpuric threshold using extended pulse pulsed dye laser (cynosure V-star). *Lasers Surg Med.* 2002; 31(5): 363-6.
156. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics.* 1998; 101(3 Pt 1): 446-52.
157. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol.* 2004; 30(5): 303-10.
158. Thorn-Kany M, Arrue P, Delisle MB. Cavernous haemangiomas of the orbit: MR imaging. *J Neuroradiol.* 1999; 26(2): 79-86.
159. Troilius A, Wrangsjo B, Ljunggren B. Potential psychological benefits from early treatment of port-wine stains in children. *Br J Dermatol.* 1998; 139(1): 59-65.
160. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner A.L. Propranolol for the treatment of a life-threatening subglottic and mediastinal infantile hemangioma. *J Pediatr.* 2010; 156(2): 335-8.
161. Uysal KM, Olgun N, Erbay A, Sarialioglu F. High-dose oral methylprednisolone therapy in childhood hemangiomas. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 18(5): 335-41.
162. Vachharajani A, Paes B. Orbital lymphangioma with noncontiguous cerebral arteriovenous malformation, manifesting with thrombocytopenia (Kasabach-Merritt syndrome) and intracerebral hemorrhage. *Acta Paediatr.* 2002; 91(1): 98-9.
163. Verkruysse W, Pickering JW, Beek JF, Keijzer M, van Gemert MJ. Modeling the effect of wavelength on the pulsed dye laser treatment of port wine stains. *Appl Opt.* 1993; 32(4): 393-8.
164. Virchow R. Angiome. Virchow R (ed) *Die Krankheiten Geschwülste.* August Hirschwald: Berlin. 1863; 1: 306-425.
165. Waner M, Suen JY. A classification of congenital vascular lesions. Waner M, Suen JY (eds) *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck.* Wiley-Liss: New York. 1999; 1: 1-12.
166. Waner M, Suen JY, Dinehart S. Treatment of hemangiomas of the head and neck. *Laryngoscope* 1992; 102(10): 1123-32.
167. Weiss AH, Kelly JP. Reappraisal of astigmatism induced by periocular capillary hemangioma and treatment with intralesional corticosteroid injection. *Ophthalmology.* 2008; 115(2): 390-397.
168. Werner JA, Bien S, Dünne A, Seyberth H, Folz BJ, Lippert BM. Fortgeschrittene extrakranielle Hämangiome und vaskuläre Malformationen. *Dtsch Arztebl.* 2002; Jg. 99, Heft 4: 188-193.
169. Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, Rochels R, Bien S, Ramaswamy A, Lippert B. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258(3): 141-9.

170. Werner JA, Eivazi B, Folz BJ, Dünne AA. „State of the Art“ zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie von zervikofazialen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2006; 85(12): 883-891.
171. Werner JA, Lippert BM, Geisthoff UW, Rudert H. Nd:YAG Lasertherapie der rezidivierenden Epistaxis bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie. *Laryngol Rhinol Otol.* 1997; 76(8): 495–501.
172. Werner JA, Lippert BM, Godbersen GS, Rudert H. Die Hämangiombehandlung mit dem Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG-Laser). *Laryngorhinootologie.* 1992; 71(8): 388-95.
173. Werner JA, Lippert BM, Gottschlich S, Folz BJ, Fleiner B, Hoeft S, Rudert H. Ultrasound-guided interstitial Nd: YAG laser treatment of voluminous hemangiomas and vascular malformations in 92 patients. *Laryngoscope.* 1998; 108(4 Pt 1): 463-70.
174. Werner JA, Lippert BM, Hoffmann P, Rudert H. Nd:YAG laser therapy of voluminous hemangiomas and vascular malformations. *Adv Otorhinolaryngol.* 1995; 49: 75–80.
175. Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, Berens von Rautenfeld D, Folz BJ, Mandic R. Pathogenesis of lymphatic malformations. *Virchows Arch.* 2008; 453(1): 1-8.
176. Wiegand S, Eivazi B, Sel S, Renz H, Werner JA, Folz BJ. Analysis of cytokine levels in human lymphatic malformations. *In Vivo.* 2008; 22(2): 253-256.
177. Wiegand S, Zimmermann AP, Eivazi B, Sesterhenn AM, Sekundo W, Bien S, Werner JA, Barth PJ. Analysis of clinically suspected orbital cavernomas. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(12): 1653-6.
178. Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs). Review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions. *Neuroradiology.* 1990; 32(3): 207-10.
179. Witman PM, Wagner AM, Scherer K, Waner M, Frieden IJ. Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(2): 116-23.
180. Wurm G, Schnizer M, Fellner FA. Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies; surgical considerations. *Neurosurgery.* 2005; 57(1): 42-58.
181. Wyburn-Mason R. Arteriovenous aneurysm of midbrain and retina, facial naevi and mental changes. *Brain.* 1943; 66: 163-203.
182. Yan J, Wu Z. Cavernous hemangioma of the orbit: analysis of 214 cases. *Orbit.* 2004; 23: 33-40.
183. Zadok D, Levy Y, Nemet P. Regression of remote capillary haemangioma after local intralesional injection of corticosteroids. *Eye (Lond).* 1996; 10(Pt 6): 759.
184. Zimmerman AP, Eivazi B, Wiegand S, Werner JA, Teymoortash A. Orbital lymphatic malformation showing the symptoms of orbital complications of acute rhinosinusitis in children: a report of 2 cases. *Int J Ped Otorhinolaryngol.* 2009; 73(10): 1480-1483.

185. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74(4): 338-42.
186. Zink, Nicola. Infantiles Hämangiom: Sichere systemische Therapie. *Ärzte Zeitung.* 2014; 91:7.
187. Zorzan G, Tullio A, Baj A, Sesenna E. Arteriovenous malformations of the head and neck. Diagnosis and methods of treatment. *Minerva Stomatol.* 2001; 50(11-12): 351-9.

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
-	unbekannt/ fehlender Akteneintrag
<	kleiner
>	größer
µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
ACE	Arteria carotis externa
AVF	Arterio-venöse Fistel
AVM	Arterio-venöse Malformation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bds.	beidseits
BH	Bindehaut
BNH	Benigne neonatale Hämangiomatose
bzw.	beziehungsweise
CCR6	CC-Chemokinrezeptor 6
CD15	Cluster of differentiation 15
CD31	Cluster of differentiation 31
chir.	chirurgisch
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
d.	der/die/das
d.h.	das heißt
DCR	Dacryocystorhinostomie
DGKCH	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
DNH	Diffuse neonatale Hämangiomatose
dilat.	dilatativ
dpt.	Dioptrien
FGFR4	Fibroblast growth factor receptor 4
FPDL	Flashlamp-Pumped-Pulsed-Dye-Laser
funkt.	funktionell
GLUT1	Glucosetransportprotein 1
Hb	Hämoglobin
HDMP	High-dosis-Methylprednisolon
IDO	Indolaminoxigenase
IGF	Insulin-like growth factor
inkl.	inklusive
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
LA	linkes Auge
Ld.	Lebenstag
li	links
Lj.	Lebensjahr
LM	lymphatische Malformation
Lm.	Lebensmonat
Lw.	Lebenswoche
m	männlich
M.	Musculus
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MR	Marburg
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
N.	Nervus
N. V1	Nervus ophthalmicus (vom N. trigeminus)
N. V2	Nervus maxillaris (vom N. trigeminus)
N. V3	Nervus mandibularis (vom N. trigeminus)
NB	Nebenbefund
n.l.	nulla luxa
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NICH	Non involuting congenital haemangioma
nm	Nanometer
NW	Nebenwirkungen
o.	oder
OP	Operation
op	operativ
PDGF- $\beta$	Platelet derived growth factor $\beta$
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
Proc.	Processus
RA	rechtes Auge
re	rechts
rezid.	rezidivierend
RICH	Rapidly involuting congenital haemangioma
Röntg.	Röntung
s	Sekunden
Sono	Sonographie
SWS	Sturge-Weber-Syndrom
Tab.	Tabelle
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
u.	und
V.	Vena
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
VEGFR1/2	Vascular endothelial growth factor receptor 1/2
VM	venöse Malformation
Vol.	Volumen
VP-Shunt	ventrikuloperitonealer Shunt
vWF	Von-Willebrand-Faktor
w	weiblich
W	Watt

WMS	Wyburn-Mason-Syndrom
WV	Wiedervorstellung
Z.n.	Zustand nach
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Klassifikation der ISSVA von 1996 [67]
- Abbildung 2: Einteilung der Malformationsarten entsprechend der AWMF-Leitlinien von 2010 durch DGKCH [138]
- Abbildung 3: Schobingers' Klassifikation von AVM [11]
- Abbildung 4: Periorbitales Hämangiom bei einem Säugling links im Alter von 8 Wochen
- Abbildung 5: Lokalisation (Gesichtshälfte) und Geschlechterverteilung von Hämangiomen
- Abbildung 6: Lokalisation von Hämangiomen
- Abbildung 7: Hämangiom links periorbital bis buccal (V.a. Sturge-Weber-Syndrom)
- Abbildung 8: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit Hämangiomen
- Abbildung 9: Therapien von Hämangiomen an der HNO-Klinik Marburg
- Abbildung 10: Therapien von Hämangiomen alio loco
- Abbildung 11: Therapien von Hämangiomen an der HNO-Klinik Marburg und alio loco
- Abbildung 12: Venöse Malformation rechts periorbital
- Abbildung 13: Venöse Malformation links intra- und periorbital und im Bereich der linken Gesichtshälfte
- Abbildung 14: Venöse Malformation links intraorbital
- Abbildung 15: Lokalisation der venösen Malformationen
- Abbildung 16: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit venösen Malformationen
- Abbildung 17: Therapien von venösen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg
- Abbildung 18: Therapien von venösen Malformationen alio loco
- Abbildung 19: Therapiekombinationen von venösen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg
- Abbildung 20: Therapien von venösen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg und alio loco

- Abbildung 21: Venöse Malformation rechts intraorbital, retrobulbär und intrakraniell
- Abbildung 22: Venöse Malformation rechts intraorbital, retrobulbär und intrakraniell (MRT-Aufnahme)
- Abbildung 23: Konventionell-chirurgisch erfolgte Exstirpation einer venösen Malformation links intraorbital
- Abbildung 24: Lokalisation von lymphatischen Malformationen
- Abbildung 25: Lymphatische Malformation links intra-, periorbital und intrakraniell
- Abbildung 26: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit lymphatischen Malformationen
- Abbildung 27: Intraorbitale lymphatische Malformation rechts mit Chemosis
- Abbildung 28: MRT einer lymphatischen Malformation links intra- und periorbital
- Abbildung 29: Therapien von lymphatischen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg
- Abbildung 30: Therapien von lymphatischen Malformationen alio loco
- Abbildung 31: Therapien von lymphatischen Malformationen an der HNO-Klinik Marburg und alio loco
- Abbildung 32: Arterio-venöse Malformation rechts intra- und periorbital sowie intrakraniell
- Abbildung 33: AV-Fistel rechts intra- und periorbital
- Abbildung 34: Lokalisation der AVM/AVF
- Abbildung 35: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit AVM/AVF
- Abbildung 36: Therapien von AVM/AVF an der HNO-Klinik Marburg
- Abbildung 37: Therapien von AVM/AVF alio loco
- Abbildung 38: Therapien von AVM/AVF an der HNO-Klinik Marburg und alio loco
- Abbildung 39: Sturge-Weber-Syndrom links
- Abbildung 40: Symptome und ophthalmologische Befunde einer Patientin mit SWS
- Abbildung 41: Wyburn-Mason-Syndrom; Status bei jüngerem Patienten rechts
- Abbildung 42: Wyburn-Mason-Syndrom; Status vor Exenteratio orbitae links
- Abbildung 43: Symptome und ophthalmologische Befunde von Patienten mit WMS
- Abbildung 44: Wyburn-Mason-Syndrom; MRT vom 06.2009 (jüngerer Patient)
- Abbildung 45: Wyburn-Mason-Syndrom; CT-Angiographie vom 15.05.2009 (jüngerer Patient)

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1: Hämangiome – Patientendaten und Symptome**

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation	Größe (cm)	Symptome
1	li / periorbital (supraorbital)	w / -	-	-
2	re / periorbital (medialer Augenwinkel)	m / -	-	-
3	li / periorbital (supraorbital)	w / -	-	-
4	re / intra- + extraorbital (Nase)	w / -	-	-
5	re / periorbital (supraorbital)	w / postnatal	1 x 1	Progression; Lid-induzierter Astigmatismus
6	li / periorbital (lateralen Augenwinkel)	w / -	-	-
7	li / peri- (infraorbital) + extraorbital (alle Extremitäten)	w / -	-	-
8	li / intraorbital (retrobulbär)	w / -	-	Z.n. Frühgeburt (30. SSW)
9	re / periorbital (supraorbital)	m / 6. Lw.	0,5 x 0,5	leichte Ptosis; abendliche Schwellung trotz OP
10	li / peri- (medialer Augenwinkel) + extraorbital (re Mundwinkel, Rücken)	w / postnatal	1,1 x 1,1	Protrusio bulbi; V.a. Sturge-Weber-Syndrom
11	li / periorbital (supraorbital bis Augenbraue)	w / -	-	Myopie li, Hyperopie re; bds. Astigmatismus; postop. Ptosis (annähernd in Sehachse reichend)
12	re / peri- (infraorbital) + extraorbital (re Oberlippe)	m / 7. Lw.	2 x 1	selbständige Regression
13	li / periorbital (infraorbital)	w / 8. Lw.	1,5 x 1	selbständige Regression
14	li / intra- (retrobulbär) + periorbital (lateralen Augenwinkel)	w / postnatal	-	Lagophthalmus; N. opticus-Verdrängung nach ventral/kranial ohne Beeinträchtigung; Z.n. Frühgeburt
15	re / periorbital (supraorbital)	w / 6. Lw.	2 x 1,5	Hyperopie (re > li); Astigmatismus; Ptosis (Sehachse frei)
16	li / peri- (infraorbital) + extraorbital (buccal)	w / postnatal	0,2 x 1	Schwellung nach körperlicher Anstrengung; V.a. Sturge-Weber-Syndrom

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation	Größe (cm)	Symptome
17	li / peri- (infraorbital) + extraorbital (re vordere Axillarlinie auf Höhe der Mamillen, re Schulter)	w / -	-	-
18	li / peri- (supraorbital bis medialer Augenwinkel) + extraorbital (Bauch, Rücken)	w / -	-	progrediente Schwellung/Wachstum mit leichter Ptosis; familiäre Häufung (Mutter, Schwester)
19	bds. / peri- (supraorbital) + extraorbital (Nacken, Scrotum, Handflächen bds., Rumpf, Ober- u. Unterarme, zervikal)	m / 8. Lw.	-	Esotropie; keine Wachstumstendenz
20	li / peri- (supraorbital) + extraorbital (frontotemporal)	w / postnatal	5 x 5	pralle Schwellung mit Totalverlegung der Sehachse; akute Ptosis bei infiziertem Hämangiom (nach Antibiotikagabe Besserg.)
21	re / peri- + extraorbital (Schläfe, Wange, Oberlippe, Verlauf N. V1+V2)	m / postnatal	-	intermittierend Exotropie; juxtapapilläres Kolobom (inkomplette Pigmentierung peripapillär); V.a. Sturge-Weber-Syndrom
22	re / peri- (medialer Augenwinkel) + extraorbital (Glabella)	w / 8. Lw.	-	langsame Progression

**Tabelle 2: Hämangiome – Therapien**

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Vorbehandlung alio loco	Therapie
1	li / periorbital (supraorbital)	-	"Wait and see"
2	re / periorbital (medialer Augenwinkel)	1x Kortisontherapie	"Wait and see"
3	li / periorbital (supraorbital)	-	Nd:YAG-Lasertherapie
4	re / intra- + extraorbital (Nase)	-	"Wait and see"
5	re / periorbital (supraorbital)	-	OP
6	li / periorbital (lateral Augenwinkel)	-	2 x Nd:YAG-Lasertherapie



Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Vorbehandlung alio loco	Therapie
7	li / peri- (infraorbital) + extraorbital (alle Extremitäten)	5x Lasertherapie	Nd:YAG-Lasertherapie
8	li / intraorbital (retrobulbär)	-	"Wait and see"
9	re / periorbital (supraorbital)	-	Nd:YAG-Lasertherapie; anschließende OP
10	li / peri- (medialer Augenwinkel) + extraorbital (re Mundwinkel, Rücken)	-	Kortisontherapie
11	li / periorbital (supraorbital bis li Augenbraue)	2x Kortisontherapie, 4-5x Lasertherapie	Lasertherapie + OP mit Hautresektion
12	re / peri- (infraorbital) + extraorbital (re Oberlippe)	-	"Wait and see"
13	li / periorbital (infraorbital)	-	"Wait and see"
14	li / intra- (retrobulbär) + periorbital (lateraler Augenwinkel)	-	Kortisontherapie
15	re / periorbital (supraorbital)	-	Kortisontherapie
16	li / peri- (infraorbital) + extraorbital (buccal)	-	Nd:YAG-Lasertherapie
17	li / peri- (infraorbital) + extraorbital (re vordere Axillarlinie auf Höhe der Mamillen, re Schulter)	1x Lasertherapie	Nd:YAG-Lasertherapie
18	li / peri- (supraorbital bis medialer Augenwinkel) + extraorbital (Bauch, Rücken)	-	Kortisontherapie
19	bds. / peri- (supraorbital) + extraorbital (Nacken, Scrotum, Handflächen bds., Rumpf, Ober- u. Unterarme, zervikal)	-	"Wait and see"
20	li / peri- (supraorbital) + extraorbital (li / frontotemporal)	2x Kortisontherapie	Antibiotikum bei Infektion und Kortisontherapie; OP nach 2 Monaten; Teilzeitokklusion
21	re / peri- + extraorbital (Schläfe, Wange, Oberlippe, Verlauf N. V1+V2)	-	"Wait and see"
22	re / peri- (medialer Augenwinkel) + extraorbital (Glabella)	-	"Wait and see"

**Tabelle 3: Venöse Malformationen – Patientendaten und Symptome**

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation/Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
1	li / intra- (lateraler Augenwinkel) + extraorbital (temporal links, Wange rechts)	m / 11. Lj. / 23. Lj.	-	-
2	re / periorbital (medialer Augenwinkel)	w / 79. Lj. / 79. Lj.	-	-
3	li / peri- (medialer Augenwinkel)+ extraorbital (Nasenflügel, Kieferhöhlenwand)	w / 6. Lj. / 16. Lj.	1 x 1	VM-Schwellung beim Aufstehen
4	li / intra- + periorbital (supra-, infraorbital)+ extraorbital (linke Gesichtshälfte)	w / postnatal / 38.Lj.	7,2 x 4,3	rezid. Ptosis; intermittierende Diplopie; Kompression N. opticus; zunehmende Schmerzen u. Parästhesien
5	li / intraorbital (superior, lateral, retrobulbär)	w / 34. Lj. / 38. Lj.	1,4 x 1,5 x 1,7	verschwommenes Sehen; <u>NB</u> : bei Migränediagnostik VM entdeckt
6	re / peri- (superior, medialer Orbitarand) + extraorbital (parapharyngeal li, Temporalregion re, Fossa pterygopalatina re, Unterlippe li, Zungenrand li)	w / 25. Lj. / 35. Lj.	2 x 0,4	-
7	li / intraorbital (retrobulbär, zwischen M. rectus lateralis u. inferior)	m / - / 41. Lj.	2,2 x 1,8	progrediente Schwellung; verschwommenes Sehen; Motilitätssörung(Elevationseinschränkung bei Blick nach superior); intermittierende Diplopie bei Blick nach kranial; leichte Protrusio bulbi (14 mm-91mm-22mm); leichte Tensioerhöhung (RA 12 mmHg, LA 22mmHg); geringe Esophorie; Kompression N. opticus

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation/Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
8	li / intra- + periorbital (infraorbital)	w / 34. Lj. / 42. Lj.	2,5 x 1,1 x 0,8	geringe Visusminderung (RA 1,0, LA 0,7); Schmerzen infraorbital
9	re / peri- (supraorbital) + extraorbital (buccal)	m / 3. Lj. / 41. Lj.	-	-
10	li / intraorbital (retrobulbär, medioapical)	w / - / 23. Lj.	2 x 1,5 x 3	intermittierende Diplopie bei Blick nach kaudal re; intermittierender Druckschmerz u. Berlin-Ödem; Kompression N. opticus
11	re / intraorbital (retrobulbär) + intrakraniell	m / 1. Lj. / 27. Lj.	2 x 3	Schwellung nach Infekten mit Ptosis; leichte Protrusio bulbi (23mm-126mm-21mm); Kompression N. opticus; <u>NB</u> : Burkitt-Lymphom, Proc.-styloideus-Syndrom
12	re / intra- (retrobulbär) + periorbital (infraorbital) + extraorbital (fronto-temporal subgaleal bis kranial; präaurikulär; Wange; Kieferwinkel; enoral, Fußsohle re)	w / postnatal / 31. Lj.	-	geringe Visusminderung (RA 0,8 LA 1,0); leichte Tensioerniedrigung (RA 9 mmHg, LA 11 mmHg); Motilitätsstörung (dezentres Abduktionsdefizit); Tortuositas vasorum
13	li / periorbital (supraorbital)	w / postnatal / 9. Lj.	1,5 x 1,5	Schwellung bei Z.n. Thrombosierung (Phlebolithen)
14	li / intraorbital (retrobulbär)	w / postnatal / 2. Lj.	-	Chemosis; Kompression N. opticus

**Tabelle 4: Venöse Malformationen – Diagnostik und Therapie**

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
1	li / intra- (lateraler Augenwinkel)+ extraorbital (temporal li, Wange re)	-	(OP buccal)	"Wait and see"
2	re / periorbital (medialer Augenwinkel)	-	-	"Wait and see"

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
3	li / peri- (medialer Augenwinkel)+ extraorbital (Nasenflügel, Kieferhöhlenwand)	<u>MRT</u> : Verlauf entlang d. V. fazialis/infraorbitalis/angularis/ophtalmica inferior, liegt Ductus lacrimalis dorsal u. gering ventral an; kraniale Begrenzung in Höhe d. inferioren Stirnbeins, <u>Sono</u> : low-flow	-	"Wait and see"
4	li / intra- + periorbital (supra- u. infraorbital) + extraorbital (li Gesichtshälfte)	<u>MRT</u> : intraorbital entlang d. M. rectus superior; <u>CT</u> : Ausdünnung Temporalschuppe, Jochbein li u. frontal, parietal, Auflockerung im Bereich d. lateralen Orbitawand	12. Lj. OP + Laser + Sklerosierung	mehrfache Lasertherapien
5	li / intraorbital (superior, lateral, retrobulbär)	<u>MRT</u> : intraorbitaler Befund superior u. lateral, glatt begrenzt u. ovalär; Verdrängung angrenzender Muskeln	-	OP
6	re / peri- (superior, medialer Orbitarand) + extraorbital (parapharyngeal li, Temporalregion re, Fossa pterygopalatina re, Unterlippe li, Zungenrand li)	-	(Laserbehandlung d. Unterlippe)	"Wait and see"
7	li / intraorbital (retrobulbär, zwischen M. rectus lateralis u. inferior)	-	-	OP (Enukleation)
8	li / intra- + periorbital (infraorbital)	<u>MRT</u> : intraorbital + periorbital	-	Kortisontherapie; anschließend mehrfache OPs
9	re / peri- (supraorbital) + extraorbital (buccal)	<u>CT</u> : supraorbital + ventral d. M. masseter, ossärer Befall, <u>Sono</u> : Befund echoreich, no flow	Radiatio; OP nach 1 Jahr; Laser nach 20 Jahren; multiple OPs	OP + Laser (Nd:YAG)

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisationen	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
10	li / intraorbital (retrobulbär, medioapical)	<u>CT</u> : retrobulbärer Befund mit ausgedünnter Lamina papyracea	-	OP
11	re / intraorbital (retrobulbär) + intrakraniell	<u>MRT</u> : intraorbital (am medialen Rand d. M. rectus superior), kleines Gefäß nach intrakraniell reichend; <u>CT</u> : N. opticus von VM umgeben, M. rectus superior/ levator palpebrae nicht sicher abgrenzbar	-	"Wait and see"
12	re / intra- (retrobulbär) + periorbital (infraorbital) + extraorbital (fronto-temporal subgaleal nach kranial; präaurikulär; Wange; Kieferwinkel; enoral, Fußsohle re)	<u>MRT</u> : intraorbital + extraorbital (temporal bis buccal)	Sklerosierung in "früherster Kindheit"; mehrfache OP	mehrfache Lasertherapien
13	li / periorbital (supraorbital)	<u>MRT</u> : periorbital (supraorbital bis laterale Orbitakante)	-	OP; nach 1 Jahr OP + Laser (Nd:YAG)
14	li / intraorbital (retrobulbär)	<u>MRT</u> : komplette Ausfüllung d. Orbita mit homogenem Tumor, teilweise eingeblutet	-	Kortisontherapie; OP + Laser (CO <sub>2</sub> )

**Tabelle 5: Lymphatische Malformationen - Patientendaten und Symptome**

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht/ Alter bei Erstmanifestation/ Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
1	LM	re / intraorbital (mediale Konjunktiva)	w / perinatal/ 18. Lj.	-	Visusminderung (RA 1/35, LA 1,2); Strabismus (Exotropie re); BH-Chemosis; Hyposphagma; Tränenwegsstenose mit Epiphora; Juckreiz; Fremdkörpergefühl;

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht/ Alter bei Erstmanifestation/ Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
					Parästhesien supraorbital; Progredienz während Gravidität; Teleangiektasien
2	LM	li / intra- + periorbital (laterales Augenlid)	w / perinatal/ 18. Lj.	-	rezid. Schwellungen (V.a. Thrombosierung mit leichter Einblutung); Hyposphagma
3	kombinierte lymphatische u. venöse VM	li / intra- + periorbital (supraorbital) + extraorbital (Nasenrücken)	w / perinatal/ 1. Lj.	3,1 x 1,3	Visusminderung im Verlauf (RA 1,0 LA 0,5 → RA 1,15 LA 1/24); Hyperopie (RA + 0,75 dpt, LA + 8,5 dpt); intermittierende Anisokorie; leichte Kompression N. optikus
4	LM	li / intra- + periorbital (medialer Augenwinkel, Tränenkanal) + extraorbital (linke Gesichtshälfte)	m / perinatal/ 24. Lj.	-	Tränenwegsstenose mit Epiphora; Karunkel- u. Plicahyperplasie; rubeosisähnlichen Gefäßerweiterungen in der Iris
5	LM	li / intra- + periorbital (medialer Augenwinkel)	w / 35. Lj. / 36. Lj.	2,6 x 2,5 x 3,5	Visusminderung (RA 1, LA 0,3); Ametropie (RA -2,0 dpt, LA +3,75 dpt); rezid. Protrusio bulbi; Chemosis; rezid. Diplopie beim Blick nach re; Katarakt li
6	LM	li / periorbital (medialer Augenwinkel, supraorbital)	m / - / 15. Lj.	-	Visusverbesserung im Verlauf (RA 0,9, LA 0,4 → RA 1,0, LA 1,0); Tensioerhöhung (in mmHg) im Verlauf (RA 10, LA 10 → RA 10, LA 17); Diplopie bei Blick nach nasal u. temporal (postop. behoben) temporale BH-Chemosis; Strabismus; Z.n. akuter Rhinosinusitis mit Ptosis u. Protrusio bulbi; Druckdolenz
7	LM	li / intra- + periorbital	w / 8. Lj. / 8. Lj.	-	akute Schwellung d. medialen Augenwinkels; Monokelhämatom li

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht/ Alter bei Erstmanifestation/ Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
8	LM	re / intra- + periorbital (supra-, infraorbital)	w / perinatal/ 5. Lj.	1, 7 x 2, 5 x 3,1; im Verlauf 0,6 x 0,7 x 0,4	Visusminderung (RA 0,2, LA 1,0); Hyperopie im Verlauf (RA +3,5 dpt; LA +5,0 dpt → nach 1 Jahr RA +4,0 dpt, LA +1,0 dpt); Strabismus; Wachstumsprogredienz mit Ptosisentwicklg.; leicht dilatierte Vortexvenen; Kolobom; Motilitätsstörung; Tortuositas vasorum rückläufig
9	LM	li / peri- (medialer Augenwinkel) + extraorbital (Nasenrücken)	m / 1. Lj. / 3. Lj.	-	-
10	LM	re / peri- (medialer Augenwinkel) + extraorbital (Nasenwurzel, Wange re)	w / perinatal/ 3,5. Lj.	-	Visus RA unklar, LA Sehschwäche; Ptosis
11	LM	li / intra- + periorbital (supraorbital) + extraorbital (Nasenwurzel, Wange, Mundwinkel, lateraler Rand d. Kieferhöhle li)	w / perinatal/ 16. Lj.	-	Leichte Visusminderung (RA 1,0, LA 0,8); Ptosis; rezid. Protrusio bulbi; Chemosis; Hyposphagma
12	LM	li / intra- + periorbital (supra-, infraorbital) + intrakraniell (Sinus cavernosus) + extraorbital	m / perinatal/ 37. Lj.	-	Ptosis; Protrusio bulbi; rezid. Schwellungen mit Diplopie bei Abduktion; Hyposphagma

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht/ Alter bei Erstmanifestation/ Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
		(parapharyngeal Kieferhöhle, Fossa pterygopalatina)			
13	LM	re / intraorbital (retrobulbär)	w / 3,5. Lj. / 3,5. Lj.	2,5 x 1,5	Visusbesserung im Verlauf (RA 0,6, LA 1,0--> RA 1,0, LA 1,0); Z.n.akuter Rhinosinusitis mit Ptosis u. Protrusio bulbi; im Akutstadium massive Schwellung d. Ober-u.Unterlides mit intermittierender Anisokorie u. Konjunktivitis; postop. Strabismus; starke Motilitätsstörung
14	LM	li / peri- (lateraler Augenwinkel) + extraorbital (M.masseter, Mundhöhle)	w / - / 32. Lj.	-	-

**Tabelle 6: Lymphatische Malformationen - Diagnostik und Therapie**

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
1	LM	re / intraorbital (Konjunktiva)	<u>Sono</u> : Rezidivkontrolle	OP in Russland	Kombi OP + Radiatio
2	LM	li / intra- + periorbital (laterales Augenlid)	-	Kortisontherapie; operative Exophthalmuskorrektur bei Einblutung	"Wait and see", OP nach 5 Monaten
3	kombinierte lymphatische u. venöse Malformation	li / intra- + periorbital (supraorbital)+ extraorbital (Nasenrücken)	<u>MRT</u> : intraorbitale Beteiligung (entlang d. M.rectus superior, Verlagerung M. rectus medialis nach lateral), V.a. intracerebrales Aneurysma; vorwiegend cystische Anteile; <u>Sono</u> : ohne	-	Kortisontherapie; OP; operative Hämatomentlastg. nach 1 Monat; Okklusionstherapie



Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
			wesentlichen Flow (12/2005), echodicht, intraorbital größere Cavernen mit feingranulären Echos (6.2.2006)		
4	LM	li / intra- + periorbital (medialer Augenwinkel, Tränenkanal) + extraorbital (komplette li Gesichtshälfte)	-	-	mehrfache OPs
5	LM	li / intra- + periorbital (medialer Augenwinkel)	<u>MRT</u> : Septierung und Spiegelbildung	OP im 2.-3. Lj.in Spanien	Kortison- u. antibiotische Therapie; anschließend OP
6	LM	li / periorbital (medialer Augenwinkel, supraorbital)	<u>MRT</u> : periorbital; <u>CT</u>	-	OP + Kortisontherapie
7	LM	li / intra- + periorbital	-	-	"Wait and see"
8	LM	re / intra- + periorbital (supra-, infraorbital)	<u>MRT</u> : intra- u. periorbital (supra- u. infraorbital u. Konjunktiva); <u>CT-gesteuerte Angiographie</u> ; <u>Sono</u> : echoarmes Areal suprabulbär	mehrfache Sklerosierungsbehandlungen; operative Resektion über subkonjunktivalen Zugang	Kortisontherapie; anschließend Sklerosierung mit Picibanil®; später Kombi OP + Sklerosierung mit OK-432; Okklusionstherapie
9	LM	li / peri- (medialer Augenwinkel) + extraorbital (Nasenrücken)	-	DCR	OP
10	LM	re / peri- (medialer	<u>MRT</u> : periorbital (medialer Augenwinkel)	ca. 18 x Lasertherapien	Sklerosierung mit OK-432

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
		Augenwinkel) + extraorbital (Nasenwurzel, Wange re)			
11	LM	li / intra- + periorbital (supraorbital) + extraorbital (Nasenwurzel, Wange, Mundwinkel, lateral Rand d. Kieferhöhle li)	<u>MRT</u> : parabulbär, entlang d. M.rectus medialis + M. obliquus superior bis medialseitig an N. opticus	-	2x OPs
12	LM	li / intra- + periorbital (supra-, infraorbital) + intrakraniell (Sinus cavernosus) + extraorbital (para- pharyngeal, Kieferhöhle, Fossa pterygo- palatina)	<u>MRT</u> : parapharyngeal, li Orbita, menigealer Beteiligung	OP mit lateralen Orbitotomie; Kryotherapie im Bereich d. Konjunktiva; OP mit lateraler Orbitotomie + Nd: YAG-Laser	Kortisontherapie
13	LM	re / intraorbital (retrobulbär)	<u>MRT</u> : intraorbital + retrobulbär; <u>CT</u> : keine sichere Abgrenzung zum N. optikus, Verlegung d. re V. maxillaris	Spaltungs-OP	OP; anschließend Antibiotikum; Kortisontherapie
14	LM	li / peri- (lateral Augenwinkel) + extraorbital (M.massester, Mundhöhle)	<u>MRT</u> : flächig intensiv KM- aufnehmende Weichteilstruktur	-	"Wait and see"

**Tabelle 7: Arterio-venöse Malformationen und Arterio-venöse Fisteln - Patientendaten und Symptome**

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation/ Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
1	re / intra- + periorbital (infraorbital bis temporal) + extraorbital (re Schläfe) AV-Fistel	m / 33. Lj. / 39. Lj.	-	leichte Visusminderung (RA 0,75, LA 1,0); Myopie (RA -0,75 dpt, LA -1,0 dpt); temporal mäanderförmig verdickte Vene; Parästhesien, Schwellung u. pochendes Geräusch beim Vorbeugen; Z.n. Sturz auf re Gesichtshälfte ohne Fraktur als Kind→V.a. traumatische AV-Fistel; <u>NB</u> : Cephalgien, Parästhesien re Arm, Wange, Schläfe
2	li / intraorbital (ziläre, konjunktival)+ intrakraniell (Sinus cavernosus Fistel) AV-Fistel	m / - / 53. Lj.	-	leichte Visusminderung; Protrusio bulbi
3	li / intra- + bds. periorbital + intrakraniell (Fistel: li-frontal-medial) + extraorbital (frontal, parietal, von Glabella bis medialer Augenwinkel) AV-Fistel	w / Pubertät / 34. Lj.	-	leichte Visusminderung (RA 1,0, LA 0,7); Hyperopie (RA k.A. LA +1,0 dpt); Protrusio bulbi (RA 19mm-102mm-LA 24mm); Anisokorie; rezid. Blutungen; Schmerz über Fistel; Tortuositas vasorum (LA>RA); <u>NB</u> : arterielle Hypertonie; VP-Shunt
4	li / intra- (Konjunktiva)+ periorbital (supra- u. infraorbital) + extraorbital (Gesichtshälfte bis Oberlippe)	m / - / 27. Lj.	-	Visusminderung (RA 1,2, LA 0,3); leichte Ptosis; <u>NB</u> : ausgeprägte li-faziale Dysmorphie
5	li / periorbital (supraorbital)	w / - / 28. Lj.	1,5 x 0,6	-
6	re / intra- + periorbital (supra- u. infraorbital) + intrakraniell + extraorbital (re Gesichtshälfte)	w / - / 50. Lj.	-	Visusminderung/Amblyopie (RA 0, LA 0,4); Hyperopie li; Anisokorie; Chemosis; nach Blutung Sehverschlechterung u. Schwellung; <u>NB</u> : rezid. Blutungen d. Unterlippe + intrakraniell; Epistaxis (Hb 5,5 g/dl)

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation/ Erstvorstellung in MR	Größe in cm	Symptome
7	re / peri- + extraorbital (Wange, Schläfe), 2 Jahre später auch intraorbital	w / - / 31. Lj.	-	Diplopie bei Blick nach kranial; Protrusio bulbi; leichte Ptosis morgens; Tensioerhöhung (RA 17 mmHg, LA 14 mmHg, postoperativ RA 23 mmHg, LA 16 mmHg); Epiphora; Parasthasien supraorbital; Schwellung; <u>NB</u> : Störung d. Haarwachstums; Fehlgeburt; Von-Willebrand-Syndrom
8	li / intra- + extraorbital (Mittelgesicht)	m / - / 56. Lj.	-	Visusminderung/Amblyopie (RA 1,0, LA 0)
9	li / intra- + extraorbital (Wange, harter Gaumen, Oberlippe)	w / postnatal / 21. Lj.	3 x 3	Visusminderung/Amblyopie (RA 1,0, LA 0); präop.: Protrusio bulbi; Ptosis; Epiphora; Trichiasis; rezidi. Blutungen; <u>NB</u> : rezid. Epistaxis, Blutungen d. Gaumens; Thrombosen; gesamte li Gesichtshälfte geschwollen; V.a. Ependymom d. Gehirns
10	re / periorbital (lateral Augenwinkel)	m / postnatal / 7. Ld.	1,1 x 1	-

**Tabelle 8: Arterio-venöse Malformationen - Diagnostik und Therapie**

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
1	re / intra- + periorbital (infraorbital bis temporal) + extraorbital (re Schläfe) AV-Fistel	<u>MRT</u> : Strukturverdichtung unter M. rectus inferior re <u>Sono</u> : arterieller Flow im Bereich der erweiterten Venen temporal li	-	"Wait and see"
2	li / intraorbital (ziläre, konjunktival) + intrakraniell (Sinus cavernosus Fistel)	<u>MRT + CT- Angio</u> : starke Erweiterung d. V. ophtalmica li	-	Embolisation; OP

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
3	li / intra- + bds. periorbital + intrakraniell (Fistel: li-frontal-medial) + extraorbital (frontal, parietal, von Glabella bis medialer Augenwinkel)	CT-Angio	OP (inkl. Ligatur d. A.carotis externa li); multiple Embolisationen	multiple Embolisationen; OP (Ligatur); <u>NB</u> : VP-Shunt
4	li / intra- (Konjunktiva) + periorbital (supra-, infraorbital) + extraorbital (li Gesichtshälfte bis Oberlippe)	-	vor 20 Jahren OP (Ligatur A. carotis externa li)	multiple Teilsklerosierungen
5	li / periorbital (supraorbital)	<u>MRT</u> : V.a. subcutanes Angiom, <u>Sono</u> : inhomogenes Echomuster mit high flow	-	Embolisation
6	re / intra- + periorbital + intrakraniell + (supra- u. infraorbital) + extraorbital (Gesichtshälfte)	MRT + CT	<u>NB</u> : OP (Unterkiefer-Teilresektion); VP-Shunt	-
7	re / peri- + extraorbital (Wange, Schläfe), 2 Jahre später auch intraorbital	MRT	multiple Embolisationen (Histoacryl®); multiple Laserbehandlungen; Thalidomid-Therapie (Abbruch wegen Parästhesien)	Embolisation; OP
8	li / intra- + extraorbital (Mittelgesicht)	-	-	Kobaltbestrahlung; frustrane Kortison- u. Interferontherapie; multiple OPs (inkl. Enukleation d. Auges li)
9	li / intra- + extraorbital (Wange, harter Gaumen, Oberlippe)	MRT; <u>Sono</u> : zystisch-lymphangiomatöse Anteile	1.-6. Lm: Kortisontherapie; 6. Lm: OP frontal; 2. Lj: Exenteratio orbitale li; Kombi Laser + OP; multiple Embolisationen	multiple Embolisationen; Kombi OP + Lasertherapie (Oberlidplastik)

Nr.	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
10	re / periorbital (lateralere Augenwinkel)	-	-	Kryotherapie

**Tabelle 9: Komplexe Malformationen - Patientendaten und Symptome**

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation / Erstvorstellung in MR	Symptome	Nebenbefund
1	Sturge-Weber-Syndrom mit AV-Fistel im lateralen Augenwinkel	li / intra- + periorbital (lateralere Augenwinkel) + intrakraniell + extraorbital (li Gesichtshälfte)	w / postnatal / 38. Lj.	Leichte Visusminderung (LA 0,7, RA 1,0); Glaukom bds.; Tensioveränderung (RA 20 LA 22 (38. Lj.), RA 24 LA 33 (49.Lj.)); Myopie; rezid. Blutungen; Schwellung in Pubertät + Gravidität (36.Lj.); lidstellungsbedingte Gesichtsfeldausfälle; Mediateilinfarkt im Rahmen einer Angiographie (27. Lj.)	-
2	Sturge-Weber-Syndrom	li / intra- + periorbital + intrakraniell + extraorbital (Gesichtshälfte Nervus V1-V2)	w / postnatal / 66. Lj.	Gesichtsasymmetrie	-
3	Wyburn-Mason Syndrom	li / intra- + periorbital + intrakraniell (frontal, temporal) + extraorbital (Gesichtshälfte li; Sinus maxillaris)	m / - / 50. Lj.	Visusminderung/ Amblyopie (LA 0, RA 1/50); re Protrusio bulbi; 50. Lj. Phthisis bulbi ---> Exenteratio bulbi, dann exazerbierte Druckdolenz mit Cephalgie, eitriger Entzündg. d. Orbita; rezid. Blutungen aus li medialen Augenwinkel + intracerebral	Epilepsie; Autoimmun-hämolytische Anämie vom Wärmetyp; arterieller Hypertonus

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Geschlecht / Alter bei Erstmanifestation / Erstvorstellung in MR	Symptome	Nebenbefund
4	Wyburn-Mason-Syndrom	re / intra- + periorbital + intrakraniell + extraorbital (temporaler Gesichtsfelddefekt li)	m / 4. Lj. / 38. Lj.	Visusminderung/Amblyopie (RA 0, LA 1,0 seit Geburt); Protrusio bulbi; intracerebrale u. orbitale Blutungen (19.Lj.); aktuell Nekrosen u. Schmerzen im Gesicht	Anämie (39.Lj. Hb 9,1 g/dl); komplette Hypophyseninsuffizienz

**Tabelle 10: Komplexe Malformationen - Diagnostik und Therapie**

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
1	Sturge-Weber-Syndrom mit AV-Fistel im lateralen Augenwinkel	li / intra- + periorbital (lateraler Augenwinkel) + intrakraniell + extraorbital (li Gesichtshälfte)	<u>MRT</u> : M. masseter massiv erweitert; nach Therapien reduzierte Raumforderung; <u>CT</u> - <u>Angiographie</u> : Orbitaunterkante; Kiefergelenk; <u>Sono</u> : starker Flow im li lateralen Augenwinkel	Radiatio (18. Lj.); Lasertherapie (23. Lj.); multiple Embolisationen (27-28 Lj.); antiöstrogene Therapie (39. Lj. Abbruch wegen NW); chirurgische Umstechung einer Blutungsquelle im Bereich d. li Augenwinkels (49. Lj.)	mehrfache Embolisationen (49. Lj.); Z.n. chirurgischer Exstirpation nach mehrfacher Embolisation (NW: starke Ober- und Unterlidschwellung, Lähmung d. Unterlides u. anderer Gesichtspartien); Unterlidplastik u. Exstirpation li laterale Orbitaregion (54. Lj.); <u>NB</u> : periphere Nasenmuschelreduktion
2	Sturge-Weber-Syndrom	li / intra- + periorbital + intrakraniell + extraorbital (Gesichtshälfte Nervus V1-V2)	-	-	plastische OP (17. Lj.); <u>NB</u> : Vol.-Reduktion endonasal u. Oberlippe (67. Lj.)
3	Wyburn-Mason-Syndrom	li / intra- + periorbital + intrakraniell (frontal, temporal) + extraorbital	<u>MRT</u> : ausgedehntes arterio-venöses	multiple Embolisationen d. ACE	multiple Embolisationen; orbitale Radiotherapie; Exenteratio orbitae li mit Abtragung eines

Nr.	Art	Gesichtshälfte / Lokalisation	Diagnostik	Vorbehandlung alio loco	Therapie
		(Gesichtshälfte li; Sinus maxillaris)	Aneurysma d. Orbita, re Optikus- atrophie		Knochensequesters im Orbitadach; transorbitale Kieferhöhlen-OP; Epithesenversorgung (53. Lj.)
4	Wyburn -Mason- Syn- drom	re / intra- + periorbital + intrakraniell + extraorbital (temporaler Gesichtsfelddefekt)	CT- Angiographie	chirurgische Unterbindung d. ACE (9.Lj); multiple Embolisationen (16. Lj., zuletzt 37. Lj.)	Propranololtherapie (38.Lj.)



## **Anhang**

### **Verzeichnis meiner akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Aumüller, Barth, Bartsch, Baum, Benes, Berger, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Donner-Banzhoff, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Fuchs-Winkelmann, Gress, Grimm, Hegele, Hertl, Heverhagen, Hofmann, Hoyer, Hundt, Höffken, Kann, Klose, König, Kühnert, Koolman, Langer, Leonardt, Lill, Lohoff, Lorch, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neff, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Printz, Renz, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Seitz, Sekundo, Sesterhenn, Sommer, Steiniger, Strassmann, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Wiegand, Wulf, Zemlin, Zettl.

### **Danksagung**

Ich möchte mich gerne bei allen bedanken, die mich während der Durchführung meiner Dissertation hilfreich unterstützt haben. Ich bedanke mich bei Herrn Uni.-Prof. Dr. med. Teymoortash, kommissarischer geschäftsführender Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, für die Möglichkeit mein Promotionsvorhaben an seiner Klinik durchführen zu dürfen. Besonders herzlich danke ich meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. med. S. Wiegand für die Überlassung des Themas und die sehr gute Unterstützung an meiner Arbeit. Insbesondere für ihre ausdauernden, hilfreichen und ehrlichen Kommentare bin ich ihr sehr verbunden.

Außerdem danke ich meinem geliebten und geschätzten Ehemann Stefan für den geduldigen und treuen Beistand an meiner Seite. Nicht zu vergessen meine liebe Freundin Julia Katharina Doßmann deren Freundschaft mich während des Studiums und darüber hinaus immer begleitet.

Einen ganz besonderen Dank richte ich an meine Eltern Marietta und Ingolf sowie an Jens-Uwe die mir stets ein großes Vorbild sind und mich in allen Lebenslagen uneingeschränkt unterstützt und mir den Weg geebnet haben. Außerdem danke ich meinen Großeltern; insbesondere Opi Herbert ohne dessen beharrlicher Ausdauer und Drängen ich die Fertigstellung meiner Dissertation wohl nicht so stetig vorangetrieben hätte.